DE

L'INFLUENCE DES MALADIES DU FOIE

SUR L'ÉTAT DES REINS

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE

DE

L'INFLUENCE DES MALADIES DU FOIE

SUR L'ÉTAT DES REINS

PAR

Le Dr Albert GOUGET

Interne, médaille d'or des hôpitaux
(Maternité, Tenon, Charité, Pitié)
Membre adjoint de la Société Anatomique

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1895

Arrivé au terme de nos études médicales, nous sommes heureux d'offrir à nos maîtres l'hommage de notre respectueuse gratitude.

M. Cuffer, après avoir commencé notre instruction clinique, nous a donné une place d'interne dans son service. Durant tout le cours de nos études, il ne nous a jamais ménagé ni ses conseils, ni son appui : il sait combien nous lui sommes profondément dévoué.

Externe de M. le professeur Fournier, nous avons pu apprécier l'attrait de son enseignement et l'extrême bienveillance qu'il témoigne à ses élèves. M. Labric, dont nous avons été également l'externe, nous a donné, en médecine infantile, de précieuses notions cliniques.

Pendant notre première année d'internat, M. Labadie-Lagrave nous a initié à l'étude de la gynécologie et des affections puerpérales. Nous lui sommes vivement reconnaissant de l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

M. le professeur Brouardel nous a accordé une place d'interne, et veut bien aujourd'hui accepter la présidence de cette thèse : c'est pour nous un double honneur, dont nous tenons à le remercier bien sincèrement. Durant l'année que nous avons passée dans son service, nous avons eu le plaisir de travailler sous la direction de MM. Bourcy, Roger et Richardière.

M. Roger, après nous avoir donné l'idée de cette thèse, a mis à notre disposition, avec une complaisance inépuisable, son habileté expérimentale. Si ce travail a quelque valeur, c'est à lui qu'il le doit.

Externe, puis interne de M. le professeur Jaccoud, nous avons contracté envers lui, à divers titres, une dette particulière de reconnaissance. L'élévation de son caractère, l'incomparable éclat de son enseignement clinique, resteront pour nous des exemples inoubliables.

Que M. le professeur Bouchard nous permette de réclamer ici son patronage. C'est dans son laboratoire qu'a été fait ce travail, où nous

avons cherché à nous inspirer de son enseignement. Il nous fait maintenant l'honneur de nous accepter dans son service pendant notre année supplémentaire d'internat : nous sommes fier de devenir ainsi son élève.

Nous tenons aussi à assurer de notre gratitude MM. les professeurs Tillaux et Guyon, qui nous ont appris ce que nous savons de chirurgie; M. le professeur Pinard, notre maître en obstétrique, qui nous a témoigné à plusieurs reprises la plus grande bienveillance; M. le professeur Laboulbène, MM. Comby, Duflocq et Ménétrier, qui ont bien voulu s'intéresser à nous; M. Gilbert, qui nous a initié aux recherches de laboratoire; MM. Gombault et Roux, qui nous ont enseigné l'anatomie pathologique et la bactériologie.

Enfin, c'est du fond du cœur que nous adressons un pieux hommage à la mémoire de Quinquaud, dont le bienveillant appui ne nous a jamais fait défaut au cours de nos études médicales.

DE

L'INFLUENCE DES MALADIES DU FOIE SUR L'ÉTAT DES REINS

CHAPITRE PREMIER

Exposition et division du sujet.

Si la physiologie nous apprend à connaître la spécialisation fonctionnelle de chaque organe, elle nous enseigne en même temps qu'aucun ne travaille isolément, exclusivement pour son propre compte, mais qu'il existe entre eux une étroite solidarité. Cette synergie, qui relie nos différents organes à l'état physiologique, se retrouve elle-même à l'état pathologique, en ce sens qu'il est bien rare qu'aucun d'eux reste quelque temps malade sans qu'un ou plusieurs autres subissent le contre-coup de ses altérations. A ce point de vue, certains organes sont plus particulièrement liés l'un à l'autre. C'est ainsi que l'on connaît bien aujourd'hui le retentissement des affections du rein sur le cœur, et réciproquement; on sait de même l'influence des affections cardiaques sur l'état du poumon, et des affections pulmonaires sur l'état du cœur. Or il existe entre la pathologie hépatique et la pathologie rénale un rapport qui, pour être moins connu, n'en est ni moins étroit, ni moins important. Murchison l'avait déjà entrevu. « Le rein et le foie », dit-il, « sont intimement liés par leurs fonctions, le principal rôle des reins étant d'éliminer certains produits qui sont en grande partie sécrétés dans le foie. Le trouble d'un de ces organes peut donc amener le dérangement de l'autre. »

En fait, si l'on cherche seulement à constater la concomitance des altérations du foie et du rein, on voit qu'elle est assez fréquente. Roberts, Bamberger, Dickinson, Grainger Stewart, Frerichs, Rosenstein, Wagner, Rayer, l'ont signalée. Mais il s'agit là d'un fait brutal, qu'il faut interpréter. Or, suivant les cas, trois explications sont possibles, ainsi que l'avait déjà vu Rayer :

1° Les lésions hépatiques et rénales sont l'effet commun d'une même cause : elles sont, par exemple, sous la dépendance d'une affection cardiaque, ou d'une maladie infectieuse, de la syphilis, de l'impaludisme; ou bien les deux organes sont atteints au même titre par l'infiltration amyloïde ; ou encore un même agent, tel que le phosphore, a déterminé, dans le foie comme dans le rein, une dégénérescence graisseuse.

2° Les lésions hépatiques sont subordonnées aux lésions rénales : c'est le *foie brightique* ou *urémique*, bien étudié par MM. Hanot et Gaume. D'après ces auteurs, « le foie est fréquemment atteint au cours du mal de Bright. Cliniquement, cette participation du foie au processus brightique se traduit souvent par une augmentation de volume plus ou moins appréciable, par un sentiment de tension et de gêne dans l'hypochondre droit pouvant arriver jusqu'à une dyspnée intense, enfin par certains vomissements. Anatomiquement, les lésions consistent principalement en une pâleur spéciale du tissu hépatique, qui paraît lavé sur les coupes. Au microscope, on trouve une ectasie capillaire diffuse, qu'on reproduit expérimentalement. Les cellules hépatiques sont profondément altérées. Autour des noyaux plus ou moins hypertrophiés, le protoplasma est atteint de dégénérescence hyaline, et parfois creusé de vacuoles. Dans les cas extrêmes, il est complètement détruit ». M. Hanot attribue ces lésions à l'action du sang chargé de principes toxiques par suite de l'imperméabilité rénale. « J'ai même tout lieu de croire », ajoute-t-il, « que, dans les cas exceptionnels où l'urémie se prolonge au point de mériter le nom d'urémie chronique, l'hypertrophie hépatique peut aboutir à une véritable atrophie scléreuse. »

3° Les lésions rénales sont commandées par les lésions hépatiques. C'est le *rein hépatique*, que nous nous proposons d'étudier ici.

Pour comprendre sa pathogénie, il suffit de se rappeler la multipli-

cité et surtout la nature particulière des fonctions du foie, dont on peut résumer ainsi les principales : fonction biligénique, fonction glycogénique, fonction uréopoiétique, fonction hématopoiétique (chez le fœtus), fonction d'arrêt des poisons. Or la sécrétion biliaire a pour effet d'éliminer directement, sans passer par le rein, un certain nombre de matériaux éminemment toxiques. La bile est, en effet, neuf fois plus toxique que l'urine (Bouchard). Sans doute, une partie de cette bile est résorbée dans l'intestin, mais ses éléments les plus nocifs (bilirubine et sels biliaires) y sont presque complètement précipités (Bouchard).

L'uréogénie a pour résultat de transformer les produits de désassimilation des albuminoïdes, corps plus ou moins toxiques, en une matière cristalloïde, dialysable, diurétique, à peu près dépourvue de toxicité : l'urée.

Enfin l'action antitoxique du foie rend inoffensifs un certain nombre de poisons que lui amène le sang porte, et constitue ainsi une des sauvegardes de l'organisme.

En vertu de cette triple fonction, le rôle du foie est, au premier chef, celui d'un organe dépurateur. Or, lorsque son fonctionnement est troublé, lorsque les éléments de la bile passent dans le sang (cholémie), ou que les matériaux destinés à leur formation cessent de lui être empruntés par la sécrétion biliaire (acholie), lorsque l'urée fait place aux matières extractives, et que les poisons venus de l'intestin ne sont plus détruits par le foie, il se produit dans le sang une accumulation de substances toxiques. Pour s'éliminer, ces substances ne trouvent guère qu'une voie : la voie rénale. D'où l'hypertoxicité des urines dans les maladies du foie, constatée expérimentalement par MM. Roger et Surmont.

Le rein remplit donc ici un rôle de suppléance : « le foie et le rein sont, en effet, tous deux des organes dépurateurs, destinés à se suppléer mutuellement » (Rendu). Mais cette élimination de produits hypertoxiques ne saurait demeurer toujours inoffensive pour le filtre rénal. En se prolongeant, elle finit par l'altérer. Il se produit ici quelque chose d'analogue à ce qu'on observe du côté du cœur dans les néphrites : il parvient d'abord à compenser, grâce à son hypertrophie, une partie des effets de la lésion rénale, mais, à la longue, il finit par céder et se laisser dilater. De même, le rein, après avoir

essayé de lutter contre les conséquences de l'insuffisance hépatique, peut devenir insuffisant à son tour.

Cette question du retentissement des maladies du foie sur le rein n'a guère été étudiée jusqu'ici que par un de ses côtés : les lésions des reins dans l'ictère. En revanche, si l'on cherche à s'éclairer sur l'état de ces organes dans les affections hépatiques sans ictère, on est étonné de la pénurie des documents. Les auteurs insistent bien sur la gravité des lésions rénales chez les hépatiques, mais ils n'indiquent pas que ces lésions puissent être la conséquence même de celles du foie, ou ils le laissent pressentir à priori sans apporter aucun fait à l'appui. Ils ne sont d'ailleurs rien moins qu'affirmatifs. « Il est *possible*, dit Mossé, que les matériaux de désassimilation (leucine, tyrosine, etc.), contenus dans l'urine, irritent les tubes du rein. »

Poucel (de Marseille), dans un travail sur l'influence de la congestion du foie sur la genèse des maladies, écrit que « parfois le mal de Bright *serait* au début une affection du foie, et non une maladie du rein ». M. Huchard, qui le cite, dit de même : « Il y *aurait* donc un rein hépatique, comme il y a un rein cardiaque. »

M. le professeur Bouchard est plus catégorique : « Le poison biliaire et les poisons secondairement fabriqués dans l'organisme par le fait de la désassimilation imparfaite, déterminent, en s'éliminant, des altérations rénales. » M. Rendu admet, lui aussi, que l'insuffisance hépatique peut déterminer une « néphrite congestive ».

Enfin, récemment, H. Mollière (de Lyon) consacre un article aux « néphrites aiguës et chroniques par insuffisance hépatique ». « Nous croyons », dit-il, « que l'action du foie sur les reins peut se produire en l'absence d'aucun trouble de la sécrétion biliaire, chez des cirrhotiques, ou lorsque l'organe est entièrement détruit, comme chez certains cancéreux. On voit se développer alors soit une néphrite aiguë, soit une néphrite chronique, avec leurs symptômes ordinaires. Il n'est pas non plus douteux pour moi que certains cas de maladie de Bright ne relèvent d'une semblable origine. »

Et plus loin : « Chez quelques sujets atteints d'inflammations chroniques des reins, il est parfois impossible de trouver dans les antécédents aucune cause générale ou locale, aucune intoxication d'origine externe ou interne, à laquelle puisse être attribuée la présence de l'albumine dans les urines.

« Nous croyons, pour certains cas, devoir donner l'explication suivante. De même que Cuffer et Gastou ont signalé pour le rein l'existence de néphrites partielles, de même aussi le foie peut être atteint d'altérations qui ne s'étendent pas à la totalité de l'organe : véritables hépatites partielles compatibles avec un état de santé relative, fort difficiles aussi à diagnostiquer sur le vivant. Chez les sujets qui en sont porteurs, le foie, bien que malade, est encore capable de sécréter la bile, mais il ne détruit qu'incomplètement les poisons venant de l'intestin. De la sorte, ces substances nocives, sans donner lieu à des accidents formidables, parce que le foie les détruit en partie, n'en traversent pas moins en certaine quantité tout l'arbre circulatoire, et arrivent jusqu'au rein, qui doit les éliminer.

« Si cette élimination des produits toxiques arrive à se faire par cette voie, le filtre rénal n'en est pas moins fâcheusement impressionné par eux, et peu à peu se développent les lésions caractéristiques de la néphrite chronique, qui finissent par envahir l'organe entier. »

La clinique permet donc de soupçonner, avec assez de vraisemblance, cette subordination de certaines lésions rénales à une affection primitive du foie. Mais la démonstration expérimentale de ce fait est à peine ébauchée. Elle ne compte guère à son actif, en effet, que les expériences de M. Gaucher en 1886-1888, et celles de Pavlow en 1893. Le premier a étudié l'action sur le rein des matières extractives, que l'on trouve en abondance dans l'urine au cours de l'atrophie aiguë du foie. Le second a observé des altérations rénales après avoir supprimé l'arrivée au foie du sang porte, et déterminé ainsi l'insuffisance hépatique.

Tout récemment, M. Charrin, dans un article sur l' « Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein », a esquissé l'ensemble de la question, en apportant quelques expériences personnelles sur lesquelles nous aurons à revenir.

Nos recherches ont été commencées en juin 1893, sous l'inspiration de M. Roger, et poursuivies grâce à son concours, pendant près de deux ans, dans le laboratoire du professeur Bouchard. Nous avons cherché, dans ce travail, à nous appuyer le plus possible sur la clinique. Malheureusement, en clinique, il est rare d'avoir affaire à des cas simples. Les seuls qu'il nous fût possible d'utiliser ici étaient ceux où l'affection hépatique, non seulement avait précédé manifestement

les lésions rénales dans l'évolution des accidents, mais encore n'avait été précédée elle-même d'aucune maladie capable de léser le rein, même d'une façon latente. Or de pareils cas ne sont rien moins que fréquents. D'autre part, alors même que la clinique semble établir que les lésions du foie peuvent entraîner à leur suite des altérations rénales, elle n'indique pas toujours bien exactement par quel mécanisme. Ainsi, l'on constate que le passage des éléments de la bile altère le rein ; mais quel est celui de ces éléments qui est nocif? le sont-ils tous également ? La clinique, à elle seule, ne permet guère de répondre à ces questions. Aussi avons-nous dû faire une large part à l'expérimentation, bien qu'ici aussi nous nous soyons heurtés à des difficultés d'un autre ordre.

Théoriquement, rien n'est plus facile que de déterminer l'insuffisance hépatique chez un animal, par différents procédés, et d'étudier ensuite comment se comportent les reins. Dans la pratique, les choses ne sont pas aussi simples. En effet, ou bien l'on détermine brusquement une insuffisance hépatique complète (par ligature de la veine porte, de l'artère hépatique, etc.), et la mort survient si rapidement que les lésions rénales n'auraient pas le temps de se produire ; ou bien (par ligature lente de la veine porte, résection du foie, etc.) on ne produit qu'une insuffisance hépatique partielle, et le foie recouvre presque immédiatement la plénitude de son activité fonctionnelle.

Néanmoins, en variant le plus possible les procédés d'expérimentation, nous avons obtenu un certain nombre de résultats qui nous ont paru présenter quelque intérêt, et que l'on trouvera consignés dans ce travail. Nous sommes loin, d'ailleurs, de prétendre avoir tranché une question aussi complexe que celle du retentissement des affections du foie sur le rein : nous avons seulement tenté d'apporter quelques éclaircissements à un point de pathologie générale jusqu'ici peu étudié, et d'ouvrir ainsi la voie à de nouvelles recherches.

Ce travail laisse complètement de côté l'action *mécanique* que le foie peut exercer sur le rein, c'est-à-dire le rôle qui lui revient dans la production de certains cas de rein mobile. Nous nous sommes occupé exclusivement de l'action *toxique*, et voici, dans ses grandes lignes, le plan que nous avons suivi. Tout d'abord, nous avons étudié les lésions rénales au point de vue anatomo-pathologique. Ici, une grande division s'imposait, suivant que l'affection hépatique s'était,

ou non, accompagnée d'ictère : nous avons décrit successivement, d'après la clinique et l'expérimentation, l'état anatomique du rein dans l'ictère et dans les maladies du foie sans ictère, en cherchant à déterminer quels sont, dans ces différents cas, les éléments plus particulièrement nocifs. Nous avons recherché ensuite si, outre cette influence directe, les affections du foie ne pouvaient exercer sur le rein une influence indirecte, en diminuant sa résistance aux agents pathogènes.

Puis nous nous sommes demandé s'il existait des symptômes permettant de reconnaître pendant la vie ces lésions rénales, et nous avons examiné la valeur de ces symptômes. Enfin nous avons apprécié la part qui revient aux altérations rénales dans l'évolution du processus morbide et dans les indications thérapeutiques.

Cette première partie, de beaucoup la plus détaillée, surtout en ce qui concerne l'anatomie pathologique, constitue le fond même de notre travail. Mais nous ne pouvions nous borner là. Nous avons dû ensuite signaler l'état des reins dans certains états morbides qui, sans être des maladies du foie à proprement parler, dépendent cependant, dans une plus ou moins large mesure, de troubles fonctionnels de cet organe : tels le diabète et la goutte ; sur ces points, qui ne rentrent qu'indirectement dans notre sujet, nous avons été aussi bref que possible. Enfin, dans tous les cas précédents, les altérations rénales étant, en somme, le résultat d'une auto-intoxication, nous avons cru devoir terminer notre étude par un rapide aperçu de la question des néphrites par auto-intoxication.

CHAPITRE II

État anatomique du rein dans l'ictère. Rein biliaire.

Nous ne nous occuperons ici que de l'ictère vrai, biliphéique. Le rein étant chargé, dans ces circonstances, de l'élimination des principes de la bile, principes dont la grande toxicité est bien connue, surtout depuis les travaux de M. le professeur Bouchard, il est à prévoir que cette élimination de substances irritantes, pour peu qu'elle se prolonge, doit altérer les éléments anatomiques du rein. Cette hypothèse se trouve confirmée à la fois par l'observation clinique et par l'expérimentation, que nous allons consulter successivement.

§ 1. — Clinique.

Le rein ictérique est généralement normal, quant à son volume et sa consistance ; quelquefois, cependant, son volume est légèrement augmenté et sa consistance un peu molle. Il est lisse ; la capsule se décortique facilement ; sa surface extérieure, comme sa surface de coupe, présentent une coloration verte plus ou moins foncée. En général, l'écorce est colorée en jaune, tandis que la substance médullaire est striée de vert sombre. Cette couleur est due à l'infiltration biliaire, mais celle-ci ne reste pas longtemps isolée : elle détermine généralement, au moins dans les cas d'ictère de quelque durée, une dégénérescence secondaire du parenchyme rénal. L'étude de ces lésions a donné lieu à une série de travaux, que nous allons rapidement passer en revue.

Frerichs a étudié l'un des premiers le rein des ictériques. « La plus grande partie du pigment biliaire », dit-il, « est éliminée par les reins, et ce travail est si actif de leur part que, dans quelques cas, leur

structure en est altérée. » D'après lui, le pigment, peu abondant dans l'épithélium glomérulaire, se dispose sur toute la longueur des tubes, aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale. Les tubes contournés présentent une teinte verdâtre ou brune. Leur épithélium est brun, quelquefois même rouge sang ; ou bien il renferme du pigment déposé en couches concentriques autour du noyau, fortement coloré en brun. Quant aux tubes droits, où le dépôt de pigment atteint son maximum, leur teinte peut aller jusqu'au noir. Elle est due à l'obstruction de leur lumière par des masses irrégulières ou quelquefois cylindriques de pigment amorphe. Enfin, dans le cas d'ictère intense et ancien, les cellules ont parfois subi la dégénérescence graisseuse.

Johnson admet que, dans l'ictère, les cellules sécrétantes des reins sont, jusqu'à un certain point, modifiées : elles s'infiltrent de pigment et desquament.

Budd, Virchow, Möbius, décrivent une première période d'infiltration pigmentaire du rein, puis une seconde période de dégénérescence graisseuse.

D'après M. Lécorché, l'ictère chronique, lié à un obstacle au cours de la bile, provoque presque toujours une néphrite parenchymateuse superficielle.

Decaudin analyse les travaux de ses devanciers, mais ses descriptions personnelles ont trait à l'état du rein dans l'ictère grave. Nous y reviendrons ultérieurement. M. le professeur Straus, M. Mossé, indiquent que l'ictère prolongé amène des lésions rénales, sans insister sur la nature de ces lésions.

Langhans, outre l'infiltration pigmentaire des épithéliums sous forme diffuse ou granuleuse, décrit la désintégration granuleuse des cellules des tubes contournés, avec desquamation de l'épithélium des tubes collecteurs, qui sont plus altérés encore, et où l'on trouve des cylindres hyalins, résultant de la transformation du protoplasma cellulaire. Dans un cas datant de deux ans, il trouva les altérations prédominantes dans l'écorce : les épithéliums corticaux étaient très tuméfiés, en état de vacuolisation et de désintégration granuleuse du côté de la lumière du tube, avec des cylindres colorés ou incolorés dans les branches ascendantes de Henle. Enfin le stroma était notablement épaissi, par suite de la longue durée du processus.

D'après Wagner, l'ictère peut, au bout d'un certain temps, produire une dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal, y compris l'épithélium glomérulaire, et même, dans certains cas, des troubles trophiques si graves des reins, que ceux-ci se trouvent transformés en un état semblable à l'atrophie jaune aiguë du foie. Dans la colique hépatique, ces altérations existent quelquefois dès quarante-huit heures.

« Quand l'élimination du pigment biliaire est très intense », disent Cornil et Ranvier, « il se produit une inflammation parenchymateuse spéciale du rein. » On voit, dans un certain nombre de tubes de la substance corticale, une dégénérescence granulo-graisseuse des cellules. Le tissu conjonctif péritubulaire montre aussi du pigment biliaire. La lumière des tubes contient parfois des cellules desquamées et des cylindres hyalins.

Von Kahlden décrit les altérations trouvées à l'autopsie dans deux cas de carcinome du foie accompagnés d'ictère. L'ictère avait duré un mois et demi dans le premier cas, plusieurs semaines dans le second. L'épithélium des tubes contournés était rempli de granulations noires ; de plus, cet épithélium, ainsi que celui des tubes droits de la substance médullaire, était en état de dégénérescence graisseuse très accusée, et de desquamation. Une autre partie des tubes droits contenait des cylindres homogènes, portant parfois un noyau ou une gouttelette graisseuse sur leur bord. Dans les cellules atteintes de dégénérescence graisseuse, souvent le noyau ne se colorait qu'en partie, ou même avait complètement disparu. Les anses de Henle étaient beaucoup moins atteintes. Quant aux glomérules, ils étaient sains : seules, quelques cellules de l'épithélium capsulaire contenaient de petites gouttelettes graisseuses. En résumé, d'après l'auteur, la dégénérescence graisseuse du glomérule, affirmée par Wagner, n'existe pas. Le pigment biliaire ne s'élimine pas par la cavité des capsules de Bowman, mais par les tubes contournés et les anses de Henle.

En somme, cet historique peut se résumer ainsi : Frerichs, Budd, Virchow, Möbius, signalent l'infiltration pigmentaire et la dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal ; Johnson décrit sa desquamation, et montre la prédominance des lésions au niveau des tubes contournés et des branches ascendantes ; Langhans observe la désin-

tégration granuleuse et la vacuolisation des épithéliums, mais, pour lui, les lésions atteignent leur maximum dans les tubes collecteurs. Il signale, en outre, l'épaississement du stroma conjonctif dans les cas invétérés. Pour Wagner, l'épithélium glomérulaire peut être atteint comme l'épithélium des tubes, ce que nie von Kahlden. Enfin Cornil et Ranvier signalent le pigment même dans le tissu conjonctif péritubulaire (1).

Nous avons trouvé dans différents recueils, particulièrement dans les *Bulletins de la Société anatomique*, nombre d'observations d'ictère chronique avec autopsie. Dans les cas où l'examen histologique des reins a été pratiqué, les lésions décrites se réduisent à deux, abstraction faite de l'infiltration pigmentaire. On a observé tantôt la désintégration granuleuse des cellules des tubes contournés, tantôt la dégénérescence graisseuse des épithéliums. La congestion est également fréquente : elle peut même aller jusqu'à l'hémorrhagie, en petits foyers punctiformes.

Avant de décrire ce que nous avons observé nous-même, il ne nous paraît pas inutile de dire un mot de la technique que nous avons suivie dans toutes nos recherches. Les pièces ont été fixées, quelques-unes dans l'alcool ou le liquide de Flemming, la plupart dans le sublimé. Quant aux réactifs, nous avons employé le picro-carmin et le carmin à l'alun, le picro-carmin lithiné, l'éosine associée à l'hématéine, l'acide osmique, enfin le bleu de méthylène en solution très étendue, par la méthode au tannin. Toutes nos coupes ont été montées dans le baume.

Nous avons examiné les reins de trois malades morts avec de

(1) Sur le rein de la grande lampróie, M. Hortolès a constaté, dans la portion intermédiaire des tubes urinifères, une infiltration des cellules par une substance transparente, réfringente, et présentant avec un éclat et un brillant tout particuliers la teinte vert émeraude du pigment biliaire, qui teint uniformément les cellules hépatiques de cet animal. Il est vraisemblable, dit-il, que ce point des tubes est destiné à l'élimination du pigment biliaire en surcroît, et cette notion devient intéressante, si on la rapproche de ce fait que, traitées de la même façon, les cellules striées des canaux intermédiaires du rein des mammifères présentent une coloration ambrée très intense, et quelquefois même d'un jaune verdâtre. « La constatation de ce fait », ajoutent MM. Cornil et Brault, « n'a pas encore été signalée chez l'homme, mais, si des observations venaient établir la constance de cette localisation du pigment biliaire, on pourrait préciser la topographie du système intermédiaire de l'homme, et nous n'avons, jusqu'à ce jour, que des notions très insuffisantes sur ce point d'anatomie normale. »

l'ictère. Dans deux de ces cas, il s'agissait d'un cancer de la tête du pancréas, avec compression des voies biliaires ; dans le troisième, d'un cancer primitif des voies biliaires. Les lésions que nous avons observées dans ces trois cas sont assez semblables, et peuvent se résumer ainsi :

Il existe une congestion marquée des deux substances; les anses glomérulaires se montrent gorgées de sang. Cette congestion prédomine assez souvent dans la région des papilles et dans le cortex corticis. Le pigment biliaire se retrouve sur toute la longueur des tubes, mais principalement dans les tubes collecteurs. Les glomérules en sont généralement exempts : sur une seule préparation, il nous a été possible de voir nettement un bloc pigmentaire entre un glomérule et sa capsule.

Le pigment se dépose surtout sous forme de granulations dans la substance corticale, de boules et de cylindres dans la substance médullaire. La coloration des blocs pigmentaires est variable, depuis le jaune clair jusqu'au vert noirâtre. Outre cette surcharge pigmentaire, les épithéliums présentent des altérations plus ou moins accusées. Dans les tubes contournés, les cellules fixent mal les réactifs. Leur partie attenante à la lumière se résout en un détritus granuleux qui tombe, tandis que la partie restante du protoplasma offre un bord inégal et déchiqueté. Sur bien des tubes, les limites cellulaires sont indistinctes. Le noyau est généralement intact. Beaucoup plus rarement, on observe un processus de vacuolisation de quelques cellules. voire même de leur noyau, dont la partie centrale devient claire.

Ces altérations épithéliales s'observent même dans des cellules qui ne sont le siège d'aucune infiltration pigmentaire.

L'épithélium des branches ascendantes présente des altérations analogues, quoique moins accusées.

Dans les branches descendantes et les tubes collecteurs, les altérations épithéliales sont encore moindres. On trouve cependant quelques détritus granuleux dans la lumière des branches descendantes. En revanche, bon nombre de tubes dont l'épithélium est intact ont leur cavité remplie soit de cylindres pigmentaires, soit de cylindres hyalins, incolores ou colorés en jaune.

Ces altérations, tout en étant diffuses, ne sont pas pour cela généralisées. Sur chaque préparation, un plus ou moins grand nombre de

tubes, même dans la substance corticale, sont absolument intacts.

Telles sont les données fournies par la clinique, et l'on ne saurait méconnaître leur valeur. Pourtant il est permis de se demander si elles sont bien à l'abri de toute objection. En effet, pour que l'on soit en droit de considérer les lésions observées comme le résultat exclusif de l'imprégnation biliaire, il faut qu'aucun autre facteur que les éléments de la bile n'ait pu agir sur le rein. En est-il bien ainsi ? En dehors de certains cas d'ictère catarrhal et de l'ictère grave primitif, maladies infectieuses que nous avons systématiquement écartées de notre description, il faut bien reconnaître que les seuls cas, ou à peu près, d'ictère dont on ait l'occasion de faire l'autopsie, sont des cas d'ictère grave secondaire C'est le mode de mort habituel dans les ictères chroniques. Or, très souvent tout au moins, cet ictère grave secondaire n'est, lui aussi, que l'expression d'une infection surajoutée, et, dès lors, il y a lieu de se demander quelles sont les parts respectives de l'ictère et de l'infection dans la genèse des lésions rénales.

Pour trancher cette question, il faut s'adresser à l'expérimentation Elle seule permet d'avoir affaire à des cas simples, où un seul facteur est en jeu; elle permet également de suivre la marche des altérations du rein.

Afanassiew a étudié l'état des reins dans l'ictère qui accompagne l'intoxication expérimentale par la toluylen-diamine ; mais, comme les lésions rénales observées dépendent sans doute autant, sinon plus, de l'action propre de ce poison sur le rein que de celle des éléments de la bile, nous ne pouvons utiliser les résultats obtenus par ce procédé. La même observation s'applique à l'ictère des intoxications arsenicale et phosphorée.

§ 2. — Expérimentation.

1° **Ligature du cholédoque.** — Le moyen le plus simple de provoquer chez l'animal l'ictère biliphéique, et celui qui en même temps se rapproche le plus des conditions réalisées chez l'homme, consiste à lier le cholédoque. Depuis Saunders, en 1795, bien des auteurs ont fait cette opération : on en trouvera la liste, forcément incomplète, à

la Bibliographie. Nous avons nous-même pratiqué cette ligature chez huit lapins, deux cobayes, et trois chiens.

Tantôt nous nous sommes contenté de lier le canal, tantôt nous l'avons sectionné entre deux ligatures. Dans tous les cas, nous nous sommes efforcé de faire porter la ligature ou la section le plus loin possible de l'intestin, c'est-à-dire au delà de la zone septique du canal. D'autre part, nous avons toujours cherché à opérer aussi antiseptiquement que possible. Nos instruments étaient flambés, puis placés dans l'eau phéniquée à 3 p. 100; la paroi abdominale, une fois rasée, était soigneusement savonnée, puis lavée à la même solution. Le contact des intestins avec la peau était prévenu par l'interposition d'une compresse bouillie dans l'eau légèrement phéniquée. Enfin, nous ne nous servions, pour la ligature et les sutures, que de fils trempant depuis vingt-quatre heures au moins dans une solution antiseptique.

Malgré ces précautions, un de nos animaux est mort de péritonite généralisée. En revanche, il est à peu près de règle d'observer, autour de la ligature, un léger degré de péritonite localisée, qui n'exerce évidemment aucune influence sur la production des lésions hépatiques ou rénales.

La survie, à la suite de l'opération, a varié : pour les chiens, entre trois et huit jours (chez tous trois le cholédoque avait été sectionné); chez les lapins, entre vingt-quatre heures et neuf jours. Les deux cobayes moururent l'un au bout de trois jours, l'autre au bout de vingt-deux jours : chez ce dernier, la ligature s'était desserrée, et le cours de la bile s'était rétabli dans une certaine mesure.

Chez tous nos animaux, nous avons examiné non seulement le rein, mais le foie. L'étude des lésions hépatiques offre, en effet, un notable intérêt à plusieurs points de vue : d'abord à cause des divergences que l'on relève entre les auteurs dans la description ou l'interprétation de ces lésions, puis au point de vue de leur comparaison avec celles que détermine chez l'homme l'occlusion plus ou moins complète et prolongée du cholédoque, enfin et surtout parce qu'il est de toute nécessité de se rendre compte de l'état plus ou moins avancé d'altération du foie pour pouvoir interpréter exactement la pathogénie des lésions rénales. Aussi commencerons-nous par la description de l'état du foie. Nous demanderons même la permission d'y insister un peu.

État du foie. — Que le cholédoque ait été lié ou sectionné, les

lésions hépatiques sont sensiblement les mêmes, mais, d'une manière générale, elles se montrent plus accusées dans les cas où le canal a été sectionné. C'est qu'en effet la ligature simple se desserre souvent un peu, de sorte qu'il n'y a pas à proprement parler défaut, mais simplement diminution de l'écoulement de la bile.

Le foie augmente peu à peu de volume pendant les jours qui suivent l'opération ; il augmente en même temps de poids, et peut arriver ainsi à représenter jusqu'à 5,3 p. 100 du poids du corps (Steinhaus), au lieu de 3,38 p. 100, qui représente le rapport normal, d'après Lukjanow. Même dans le cas où la survie fut de 22 jours, le foie était augmenté de volume et diminué de consistance. Nous verrons cependant qu'il peut, à la longue, se rétracter.

Le foie est de couleur rouge brun, et rappelle quelquefois à s'y méprendre l'aspect du foie muscade. En général, les bords, surtout le bord antérieur, sont jaunes ou jaune verdâtre, et particulièrement friables. En outre, on aperçoit à la surface du foie un nombre plus ou moins grand de taches, de volume variant d'une tête d'épingle à une lentille, de couleur jaune verdâtre, plus foncée à la périphérie qu'au centre, qui est souvent très légèrement déprimé. Ces taches se retrouvent aussi dans l'épaisseur du foie, quoique en moins grand nombre.

Les voies biliaires sont très dilatées ; la vésicule contient généralement une bile très épaisse et poisseuse.

L'examen histologique montre que les taches du foie correspondent à de petits foyers d'une altération cellulaire spéciale. Ils ont été signalés par Von Wittich, en 1875, sous le nom de *taches d'apoplexie biliaire*, puis par Charcot et Gombault, par Chambard (*taches de suffusion biliaire*), par Foa et Salvioli (*aires de destruction*), et par tous les auteurs qui ont suivi. De forme variable, arrondie, ovalaire ou triangulaire, ils sont généralement attenants à un espace porte sur une partie de leur pourtour, et, par leur extrémité opposée, s'enfoncent plus ou moins dans l'intérieur du lobule. Plus rarement, ils touchent à la veine centrale, ou siègent à égale distance du centre et de la périphérie. Enfin les grands foyers intéressent plusieurs segments de lobules voisins, ayant un espace porte pour centre. Quelquefois deux foyers se trouvent réunis par une extrémité, prenant ainsi une forme de 8 de chiffre.

A un faible grossissement, on distingue dans ces foyers deux

zones bien distinctes : une zone centrale, la plus étendue, formée d'un réticulum dont les mailles, absolument claires, paraissent vides, et une zone périphérique, plus foncée non seulement que la zone centrale, mais même que le parenchyme hépatique normal. Cette zone périphérique manque dans certains petits foyers. Dans les plus grands, le réticulum est rompu vers le centre, qui semble présenter un grand espace vide.

A un plus fort grossissement, le réticulum de la zone centrale se dessine nettement ; il se montre formé de mailles polygonales, dont la forme correspond absolument à celle des cellules hépatiques : elles sont seulement un peu plus volumineuses, et quelques-unes tendent à prendre la forme arrondie. A première vue, on croirait voir le réseau des trabécules hépatiques réduit à sa charpente, comme si les cellules en avaient été chassées au pinceau. Quant à la charpente elle-même, elle présente partout un double contour.

Aussi tous les auteurs s'accordent-ils à considérer les mailles comme représentant les cellules hépatiques altérées, tandis que le réticulum est formé soit par la zone cuticulaire de ces cellules (Chambard), soit par les vaisseaux sanguins (Charcot et Gombault, Foa et Salvioli), soit par les canalicules biliaires (Bielousow).

Dernièrement, cependant, M. Ad. Laffitte est venu remettre tout en question. Dans l'intoxication alcoolique expérimentale, on observe des foyers hépatiques absolument semblables aux précédents. Or, d'après M. Laffitte, contrairement à l'opinion généralement admise, les mailles du réseau représentent les capillaires dilatés, tandis que le réseau lui-même correspond aux travées cellulaires aplaties en filaments.

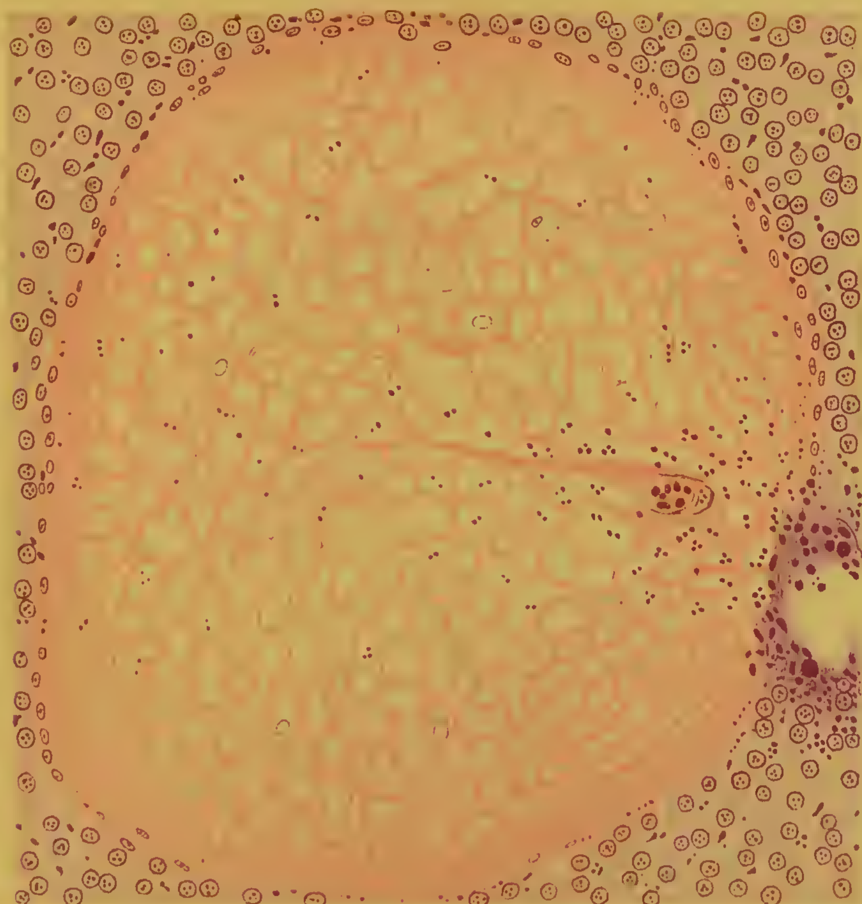
Depuis lors, Pick et Lieblein, qui ont observé ces mêmes foyers à la suite d'injections irritantes dans le cholédoque, sont revenus à l'opinion classique : ils considèrent les mailles du réticulum comme formées par les cellules hépatiques altérées.

Nous avons retrouvé ces foyers sur un grand nombre de préparations, soit après la ligature du cholédoque, soit à la suite d'injections diverses dans les voies biliaires. Or nos examens ne nous laissent aucun doute sur ce point : ce sont bien les cellules hépatiques qui forment les mailles du réseau, et les vaisseaux les travées.

En effet, d'abord les mailles du réseau présentent presque toutes



Foie = Foyers de [illegible] injection [illegible] le cholédoque _ dans le haut de la fig [illegible] un segment [illegible] foyers beaucoup plus grand que [illegible] autres _ [illegible] par le [illegible]



Foie _ [illegible]

la forme polygonale des cellules hépatiques. Mais surtout il est facile, en examinant un certain nombre de foyers, de suivre toutes les phases de transition entre ces mailles et les cellules hépatiques normales. Au milieu de certaines mailles plus ou moins voisines du centre du foyer, on aperçoit un noyau non douteux, bien que faiblement coloré. En se rapprochant de la périphérie, on trouve des mailles qui, non seulement contiennent un noyau bien net, mais même sont parsemées de granulations légèrement colorées. D'autres n'ont pas de noyau, mais renferment des granulations gris brun.

Chambard, pour mieux montrer ces formes de transition, a admis un peu schématiquement quatre zones : une zone centrale, ou zone blanche réticulée; puis, successivement, de dedans en dehors, une zone réticulée rouge clair, au niveau de laquelle le noyau commence à disparaître ; une zone granuleuse rose foncé, où les cellules sont encore pourvues d'un noyau ; enfin une zone granuleuse rouge brun, où les cellules sont rétractées.

Les mailles du réticulum sont donc bien formées par les cellules hépatiques altérées. Si l'ordination trabéculaire apparaît moins nettement à ce niveau, cela tient uniquement à ce que la proportion entre le volume des cellules et celui des capillaires est changée : les cellules sont notablement augmentées de volume, et les capillaires par là même très aplatis. Seulement l'éclaircissement des cellules rend le réseau capillaire très apparent. Dans certains cas, les foyers peuvent devenir le siège d'un épanchement sanguin (Steinhaus) : peut-être est-ce à des cas de ce genre qu'a eu affaire M. Laffitte.

Quant à la nature même de la lésion cellulaire qui caractérise ces foyers, elle a été assez discutée. Chambard et Gerhardt admettent une infiltration muqueuse, Foa et Salvioli un processus de vacuolisation, Gianturco et Steinhaus une dégénérescence hyaline du paraplasma. Mais, s'ils diffèrent un peu d'avis sur le mécanisme intime du processus, ils admettent généralement, avec Canalis, Lahousse, Pick, etc., qu'il s'agit d'une variété de nécrose. Seulement, malgré l'avis de Stern, cette nécrose ne serait pas la nécrose de coagulation : ce serait soit une nécrose hyaline, soit une nécrose par colliquation, suivant la division de Ziegler.

La zone périphérique des foyers offre des lésions de différents types, représentant : les unes, les mêmes altérations que celles de la zone

centrale, mais à un moindre degré d'intensité ; les autres, des altérations consécutives à la production du foyer de nécrose, et dues à la réaction du tissu ambiant.

Les cellules de la zone périphérique sont généralement aplaties, comme condensées. Leur protoplasma, qui est devenu grossièrement granuleux, fixe énergiquement les matières colorantes. Au milieu de ces cellules, on en voit quelques-unes qui présentent soit des gouttelettes graisseuses, soit des vacuoles, soit enfin un aspect homogène ou réfringent, comme colloïde, avec perte du noyau : c'est la dégénérescence vitreuse de Charcot et Gombault, et de Chambard.

Dans cette zone périphérique, les capillaires, loin d'être aplatis comme dans la zone centrale, sont au contraire en état de réplétion. Enfin, pour peu que le foyer ne soit pas tout récent, on trouve encore dans cette zone limitante : une infiltration de cellules embryonnaires, des cellules géantes, des cellules hépatiques et de l'épithélium biliaire en état de mitose, enfin des néocanalicules biliaires. Nous reviendrons tout à l'heure sur ces lésions et sur leur signification.

En somme, l'évolution du processus est à peu près la suivante : la première lésion qui suit la rétro-dilatation des voies biliaires est une lésion cellulaire. Sous une influence qu'il nous restera à déterminer ultérieurement, le protoplasma d'un certain nombre de cellules hépatiques tend à se désagréger et fixe moins énergiquement les réactifs. A un stade plus avancé de la lésion, il se réduit à un fin réseau filamenteux se colorant faiblement. Quant au paraplasma contenu dans ses mailles, il est devenu absolument incolorable (Gianturco). Enfin, au degré le plus accusé, le réticulum protoplasmique fait lui-même complètement défaut : la cellule, augmentée de volume, est devenue complètement claire. En même temps, le noyau a progressivement disparu : d'abord il se colore de plus en plus faiblement, et l'on n'y distingue plus de nucléoles, puis il se réduit lui-même à l'état d'un petit amas granuleux ; plus rarement, il se résout en un cercle de fines granulations représentant la membrane chromatique, dont la cavité, par suite de la perte de la chromatine, est absolument claire et comme vide ; enfin il disparaît complètement.

Les cellules ainsi altérées sont sensiblement augmentées de volume : aussi compriment-elles et les capillaires compris entre elles, et les cellules de la périphérie, qui sont comme tassées, et dont le proto-

plasma, condensé par là même, se colore plus énergiquement. Quant aux capillaires périphériques, le sang s'y accumule en raison même de l'imperméabilité des capillaires centraux, imperméabilité attestée par l'impossibilité d'injecter les foyers, soit par la veine porte, soit par la veine sus-hépatique (Foa et Salvioli).

Ces foyers, étant composés de cellules nécrosées, représentent par là même autant de corps étrangers dont l'élimination devient nécessaire. Aussi le processus de destruction est-il bientôt suivi d'un processus de réparation, qui s'effectue par des voies multiples.

D'abord, dès vingt-quatre heures après la ligature (Bielousow, Gerhardt), on note un début d'infiltration embryonnaire autour des foyers ; puis, vers le cinquième jour (Foa et Salvioli), des cellules embryonnaires s'insinuent dans les fibres du réticulum, dont elles tendent à rétrécir les mailles. Quelquefois même, ainsi que l'a noté Steinhaus, et que nous l'avons observé personnellement, ces cellules migratrices pénètrent jusque dans l'intérieur des cellules nécrosées.

C'est en partie grâce à ce processus que les foyers de nécrose, qui s'observent déjà trois heures après la ligature du cholédoque chez le pigeon (Stern), quatre heures après chez le cobaye et le lapin (Bielousow), et qui atteignent leur plus grand nombre du second au sixième jour, commencent à diminuer du septième au dixième, et peuvent avoir disparu complètement au bout de quatorze à dix-huit jours (Pick, Foa et Salvioli).

Mais l'infiltration embryonnaire n'est jamais très accusée. Si elle s'observe surtout au niveau des espaces portes parce que les foyers de nécrose sont généralement attenants à ces espaces, elle y reste circonscrite, sans tendance à s'étendre le long des fissures portes.

En même temps, il se produit dans les cellules de la zone limitante un processus de karyokinèse, qui a été bien étudié par Canalis et Steinhaus.

D'après Foa, Ruppert, Canalis, Pick, Steinhaus, la karyokinèse s'observe aussi dans les cellules de l'épithélium biliaire : c'est même exclusivement dans ces cellules que l'a notée Toupet. Enfin elle s'observerait jusque dans les cellules du tissu conjonctif, d'après Ruppert et Pick, contredits sur ce point par Steinhaus. D'ailleurs, selon ce dernier auteur, la karyokinèse ne va que très rarement jusqu'au bout. Bientôt les tractus de chromatine perdent leur disposition

régulière, et s'émiettent en granulations, qui disparaissent à leur tour.

Il y aurait cependant néoformation de canalicules biliaires aux dépens des canaux préexistants et même des cellules hépatiques (Obrzut, Gerhardt), mais cette néoformation est niée par Steinhaus et Alonzo.

Enfin les foyers sont pénétrés par des cellules géantes venues de la périphérie, et qui tirent leur origine de l'endothélium vasculaire (Gerhardt). Ces cellules géantes seraient même, d'après cet auteur, l'unique agent de réparation des petits foyers.

C'est grâce à ces processus de réparation multiples que les foyers de nécrose disparaissent assez facilement. Mais par quel mécanisme se produisent-ils ? On sait que Rokitansky et von Dusch, invoquant l'action dissolvante bien connue des acides biliaires sur les globules sanguins, ont prétendu qu'ils dissolvaient également les cellules hépatiques par contact prolongé, opinion combattue par Ch. Robin, Kühne, W. Legg. Charcot et Gombault, à leur tour, ont attribué les foyers de nécrose à l'action locale de la bile, épanchée par rupture des canalicules biliaires surdistendus. Mais Foa et Salvioli, Bielousow, Gerhardt, ont constaté que si l'on injecte dans le cholédoque une masse colorante, celle-ci ne pénètre pas dans les mailles du réticulum.

Aussi, pour Foa et Salvioli, la simple compression biliaire suffit. Telle est également l'opinion de Bielousow, qui admet à la fois la compression des cellules par les canaux biliaires dilatés et leur imbibition par la bile. Lahousse n'incrimine que l'action chimique de la bile, en rejetant l'action mécanique. En revanche, pour Chambard, les foyers de nécrose ne sont pas dus à l'action de la bile, mais à des altérations artérielles, caractérisées par une infiltration colloïde de la tunique moyenne, avec prolifération de l'endothélium, d'où diminution de l'apport sanguin.

De fait, Foa et Salvioli, Steinhaus et Gerhardt, ont observé quelquefois la thrombose des vaisseaux voisins des foyers de nécrose. D'après Janowski, l'augmentation de la pression dans les capillaires biliaires amène l'épanchement de la bile entre les cellules et la paroi des capillaires sanguins, d'où compression de ceux-ci et nécrose des cellules.

Les autres auteurs ont admis pour la plupart une théorie mixte.

Ruppert attribue les foyers à l'imbibition biliaire de cellules mal nourries. Steinhaus admet l'influence successive de la stase biliaire et des troubles circulatoires La stase biliaire agit non seulement physiquement, par compression, mais encore chimiquement, d'autant que, par le fait de la stagnation, la bile se concentre (O. Wyss). Cette stase biliaire amène elle-même bientôt une diminution du courant sanguin (Betz), d'où hypotrophie de la cellule hépatique.

Il nous semble, quant à nous, que si les troubles circulatoires peuvent jouer un rôle dans la production des foyers de nécrose, ce rôle est ici bien accessoire, et ne peut être qu'un rôle adjuvant. Le rôle principal revient à la bile.

Mais s'agit-il d'une action mécanique ou d'une action chimique? En réalité, ces deux actions se combinent, et sont d'ailleurs inséparables. En effet, l'influence directe, toxique, de la bile sur la cellule hépatique paraît incontestable. Steinhaus, ayant mis de petits fragments frais de foie de cobaye dans de la bile fraîche du même animal, vit, au bout de six heures, le noyau devenir incolorable, tandis qu'il persistait sur des fragments plongés dans une solution de chlorure de sodium à 0, 6 p. 100. La bile dissout donc très vite la chromatine.

Normalement, la cellule hépatique n'échappe à cette influence toxique que parce que la bile s'élimine au fur et à mesure de sa production. Mais, si l'équilibre entre la production et le débit se trouve rompu au profit de la première, la cellule se trouve littéralement imprégnée de bile et périt. La production de foyers de nécrose hépatiques est donc intimement liée à l'élévation de la pression dans les voies biliaires, et trouve des conditions d'autant plus favorables que cette pression est plus élevée.

Ce qui met bien en évidence ce rôle de la pression, c'est que, dans nos premières expériences sur les lapins, alors que nous nous contentions d'une ligature simple du cholédoque, les foyers de nécrose étaient relativement rares, et manquaient même quelquefois. Or, dans un certain nombre de ces cas, nous trouvions, à l'autopsie, que la ligature s'était desserrée, et permettait un petit écoulement de bile dans l'intestin. Plus tard, nous avons eu soin de couper le canal entre deux ligatures fortement serrées : les foyers de nécrose se sont montrés à la fois plus abondants et plus volumineux.

D'ailleurs, il n'est même pas nécessaire de lier le cholédoque pour

créer des foyers de nécrose. L'élévation de pression qui résulte du simple catarrhe des voies biliaires suffit à les produire. C'est ainsi, selon nous, qu'il faut interpréter la production des foyers de nécrose chez les animaux de M. Laffitte, intoxiqués par ingestion d'alcool. Aussi bien, toute cause qui élève suffisamment cette pression dans les voies biliaires, même au prix d'une dilution de la bile, amène la production des foyers de nécrose. Nous les avons obtenus en injectant une solution étendue d'acide acétique dans le canal cholédoque de lapins. Il est vrai qu'on pourrait incriminer le catarrhe biliaire consécutif à l'action irritante de l'acide acétique. Mais si l'on injecte dans les voies biliaires d'un lapin une solution de chlorure de sodium (Bielousow), ou même de l'eau pure (Foa et Salvioli), on obtient le même résultat. Cependant Gerhardt a contesté le fait : ayant injecté une solution de chlorure de sodium pendant deux minutes sous une pression de 50 centim. cubes, il n'a observé aucun foyer de nécrose. Nous avons donc repris l'expérience, en nous servant d'eau bouillie. Un lapin reçut 10 centim. cubes d'eau bouillie dans le cholédoque. L'ayant sacrifié le dixième jour, nous trouvâmes dans le foie quelques foyers de nécrose.

Enfin la réaction différente du foie à la ligature du cholédoque, suivant les espèces animales, vient encore mettre en relief le rôle majeur dévolu à la pression dans les voies biliaires. Chez le chien, la ligature du cholédoque n'amène guère de foyers de nécrose. Foa et Salvioli, puis Canalis, ont déjà signalé le fait. Gerhardt, ayant lié le cholédoque sur sept chiens, n'observa sur aucun d'eux autre chose que de la dilatation biliaire. Nous avons nous-même pratiqué sur trois chiens la section du cholédoque entre deux ligatures, et nous n'avons jamais obtenu de foyers de nécrose. Alonzo, sur trois chiens également, n'obtint ces foyers que dans un cas.

Foa et Salvioli attribuent ce fait à ce que, chez leurs chiens, la perméabilité du canal se rétablit onze fois sur douze, à la suite de la nécrose et de l'élimination du point comprimé par la ligature. D'ailleurs Schwann, puis Tiedmann et Gmelin, avaient déjà signalé la résorption du fil et le rétablissement de la perméabilité du canal. Mais cette explication ne saurait suffire pour nos trois cas. Là, en effet, le cholédoque était sectionné, et si la perméabilité s'était rétablie au dessus du point de section, il y aurait eu épanchement de bile dans le péritoine.

ce que nous n'avons jamais observé. La principale explication nous paraît, comme à Steinhaus, résider dans ce fait, signalé par Heidenhain, que le lapin et surtout le cobaye sécrètent beaucoup plus de bile que le chien (en 24 heures, le cobaye sécrète 175 gr. de bile par kilogr., et même 223, pour Lukjanow ; le lapin en sécrète 136, tandis que le chien n'en sécrète que 20). Foa et Salvioli n'ont pas observé de foyers de nécrose chez l'agneau : or il ne sécrète que 25 grammes de bile par kilogr.

L'augmentation de la pression dans les voies biliaires joue donc un rôle capital dans la production des foyers de nécrose. Mais pourquoi ces foyers ne se produisent-ils que dans les premiers jours, alors que l'occlusion du cholédoque persiste ultérieurement?

Sans doute, comme le dit Gerhardt, parce qu'au bout de quelques jours de stase biliaire le foie travaille autrement, produit des substances moins toxiques. Vaughan Harley a constaté que, huit jours après la ligature du cholédoque, non seulement la quantité de la bile sécrétée est sept à huit fois moindre, mais sa composition est changée. Elle perd surtout de l'acide taurocholique, qui s'y trouve dix fois moins abondant. En revanche, elle devient très riche en cholestérine.

« Normalement », dit M. Hanot, « la bile renferme 2 p. 100 d'acides biliaires. Pendant la stase biliaire, elle peut n'en contenir plus que 0,04 p. 100. » Cet auteur a de même signalé la perte de la fonction chromogénique (acholie pigmentaire).

Quant à la teinte variable des foyers, qui sont tantôt colorés par la bile, tantôt incolores, elle doit dépendre de leur âge (Janowski), car, plus il s'est écoulé de temps depuis la ligature, moins les foyers colorés sont nombreux.

Les lésions en foyer n'intéressent, dans leur ensemble, qu'une partie relativement restreinte du foie. Mais il s'y joint une série de lésions diffuses, qui frappent soit une cellule isolément dans une travée, soit un groupe de deux ou trois cellules adjacentes. Elles s'observent surtout vers la périphérie des lobules : tantôt il s'agit d'une infiltration des cellules par le pigment biliaire, tantôt, au contraire, les cellules se colorent mal ; leur protoplasma tend à devenir homogène ; il est plus clair, et le noyau moins net. Enfin, au degré le plus accusé, on observe une véritable nécrose. Quelques cellules sont le siège de vacuoles, quelques autres sont atteintes de dégénérescence

granulo-graisseuse. En revanche, nous n'avons jamais observé la tuméfaction trouble, signalée par Lahousse.

Vers le centre des lobules, les lésions sont généralement un peu différentes. La veine centrale et les capillaires voisins sont gorgés de sang, d'où aplatissement des travées cellulaires. Il en résulte même parfois un aspect réticulé et comme caverneux, rappelant ce qu'on observe dans certains foies cardiaques. Dans un cas, nous avons trouvé, dans quelques veines centrales, des cellules qui nous ont paru être des cellules hépatiques altérées.

Nous avons déjà signalé les altérations des canalicules biliaires, consistant en dilatation de la lumière avec transformation cubique et prolifération de l'épithélium. Nous avons vu également qu'il se produisait, au bout de quelque temps, une néoformation de canalicules biliaires. Enfin les fentes lymphatiques sont dilatées, et remplies de pigment biliaire.

Saunders, en 1795, avait déjà noté que, deux heures après la ligature du cholédoque chez le chien, la lymphe venant du foie est colorée en jaune jusqu'au canal thoracique, et que le sang des veines sus-hépatiques est également fortement coloré. Mais les travaux récents ont établi que c'est par les lymphatiques seuls que le pigment biliaire est résorbé, et que ce n'est qu'ultérieurement qu'il pénètre dans le torrent circulatoire. Von Fleischl et Kunkel ont montré que si, chez le chien, peu après la ligature du cholédoque, on met à nu les lymphatiques allant du foie à la citerne de Pecquet, leur contenu est teint en vert, et donne la réaction de Gmelin, tandis qu'il n'existe pas de traces de pigment biliaire dans le sang.

Si on lie alors le canal thoracique, on n'observe pas le passage du pigment biliaire dans le sang, ou tout au moins il n'y passe qu'à l'état de traces. Cette dernière expérience a été répétée, avec le même résultat, par Kufferath, von Frey, et Vaughan Harley. Elle s'est trouvée reproduite chez l'homme, dans un cas de Reichel : un malade atteint d'intoxication phosphorée aiguë ne présenta ni ictère, ni pigment biliaire dans les urines. On trouva, à l'autopsie, un foyer hémorrhagique dans le tissu cellulaire entourant le canal thoracique, et dans la paroi de celui-ci. Cependant, en général, il se produit une circulation lymphatique collatérale, permettant le passage des éléments de la bile dans le torrent ciculatoire.

Telles sont les altérations du foie consécutives à la ligature du cholédoque chez le lapin et le cobaye.

Chez le chien, en l'absence de foyers de nécrose, nous avons trouvé, comme principales altérations : une dilatation très marquée des capillaires centro-lobulaires, avec aplatissement des travées cellulaires voisines (cette altération était si marquée, au niveau de certains lobules, qu'elle donnait absolument l'aspect du foie interverti) ; quelques cellules isolées en état de nécrose ; puis une disposition particulière des cellules au contact de certains espaces portes. Au lieu d'être parallèles à ces espaces, elles leur sont perpendiculaires, allongées dans le sens radial. Çà et là, nous avons observé une légère prolifération de l'épithélium des canalicules biliaires, mais pas de néocanalicules. Jamais nous n'avons vu d'infiltration embryonnaire.

En revanche, nous avons noté, chez le chien, une altération que nous avons retrouvée aussi, mais moins accusée, chez le lapin et le cobaye. Au voisinage de certains espaces portes, les cellules hépatiques prennent la disposition nodulaire. Elles ne sont pas augmentées de volume, comme dans la véritable *hépatite parenchymateuse nodulaire*, mais leur disposition en couches concentriques est aussi nette que dans cette dernière lésion. Aussi serions-nous disposé à voir, comme Sabourin, dans l'évolution nodulaire un processus assez vulgaire, et nullement spécifique.

Si l'on compare les lésions que nous venons de signaler chez les animaux à celles que l'on observe chez l'homme dans des conditions analogues, c'est-à-dire à la suite de l'occlusion des voies biliaires, soit par un calcul, soit par une tumeur, elles paraissent, au premier abord, assez dissemblables. C'est ainsi, par exemple, que les traités classiques ne décrivent pas chez l'homme la plus caractéristique des lésions observées chez l'animal, les foyers de nécrose.

Cependant cette lésion se retrouve chez l'homme. Charcot et Gombault ont signalé ces foyers de nécrose dans un cas de cirrhose hépatique. Ruppert les a observés dans un cas de cancer de l'estomac et du duodénum comprimant les voies biliaires. Janowski, ayant examiné dix foies de stase biliaire (huit par lithiase, deux par cancer de l'ampoule de Vater), trouva dans tous les cas des foyers de nécrose, de tout point semblables à ceux que l'on observe chez le lapin ou le cobaye. Le nombre de ces foyers était en raison inverse de la durée

de la stase biliaire : dans un cas où l'ictère datait de quinze jours seulement, on en trouva dans presque tous les lobules. Enfin, tout récemment, Sauerhering a observé les mêmes foyers de nécrose dans deux cas de compression des voies biliaires par un cancer du foie (1).

Cette similitude des lésions observées chez l'homme et chez l'animal se retrouve dans l'infiltration embryonnaire. Or, chez l'animal, cette infiltration est manifestement sous la dépendance des foyers de nécrose. Chez le chien, en l'absence de ces foyers, nous n'avons pas observé d'infiltration embryonnaire. D'autre part, chez le cobaye et le lapin, c'est autour de ces foyers qu'elle se produit, finissant par les envahir et par se substituer à eux. Chez l'homme, il paraît bien en être de même : dans les cas de Janowski et de Sauerhering, certains foyers de nécrose présentaient sur leurs bords une infiltration de cellules rondes ; d'autres se trouvaient pénétrés par ces cellules ; enfin, dans les cas les plus anciens, les foyers étaient remplacés par une véritable petite cicatrice, due à la transformation du tissu embryonnaire en tissu fibrillaire.

Chez l'animal, il peut en résulter une véritable cirrhose, dans le cas de survie prolongée après la ligature du cholédoque. Chez un chien d'Alonzo, quatre mois et demi après la ligature, le foie était un peu diminué de volume, dur, granuleux, avec cirrhose péri et intra-lobulaire. N'est-ce pas la reproduction de ce qu'on observe chez l'homme, en cas d'occlusion persistante du cholédoque par un calcul ? De même, Nasse, ayant pratiqué, chez le lapin, la ligature d'une branche isolée du canal hépatique, vit, après production de foyers de nécrose, le lobe correspondant s'atrophier. Quatre mois après l'opération, il ne se composait plus que de tissu fibreux et de néocanalicules biliaires.

Certains auteurs tendent aujourd'hui à admettre que les cirrhoses ont nécessairement dans leur étiologie un élément infectieux. Litten a prétendu que l'infiltration embryonnaire ne s'observe que dans la ligature septique du cholédoque, et l'on incline actuellement vers cette

(1) Si les foyers de nécrose n'ont pas été plus fréquemment observés chez l'homme, cela paraît tenir à ce que la quantité de bile qu'il sécrète est relativement faible (12 à 1,300 gr. par vingt-quatre heures, d'après Küss et Duval ; ce qui fait, pour un homme de 70 kilog., une proportion de 18 gr. par kilog. M. Gautier donne le chiffre de 22 gr. par kilog.).

opinion que la rétention biliaire aseptique est impuissante à produire la cirrhose.

Cependant Steinhaus, ayant lié le cholédoque à dix-huit chiens, examina chez tous la bile au point de vue bactériologique, et n'y trouva pas de microbes : or tous ses animaux présentèrent de l'infiltration embryonnaire dans leur foie. L'infiltration embryonnaire consécutive à la ligature du cholédoque peut donc s'observer indépendamment de toute infection. Elle est secondaire à l'altération de l'élément noble, de la cellule hépatique. Dans la cirrhose par stase biliaire, c'est celle-ci qui est frappée la première : le développement du tissu conjonctif n'est qu'un processus de réparation. La cellule hépatique ne reste d'ailleurs pas passive : sa prolifération montre qu'elle aussi réagit. C'est donc à elle que revient le principal rôle dans la pathogénie de la cirrhose par stase biliaire (1).

Symptomes. — Nous n'insisterons pas sur les symptômes présentés par les animaux à la suite de la ligature du cholédoque. C'est une inappétence croissante, un amaigrissement rapide, puis de la diarrhée, et une diminution progressive de la diurèse, aboutissant quelquefois à l'anurie. Plus rarement, on peut observer, vers la fin, des accès convulsifs, ou même des contractions toniques et de la dyspnée. Mais il est un symptôme sur lequel il y a lieu de s'arrêter un peu, car sa présence ou son absence a une grande importance au point de vue qui nous occupe : nous voulons parler de l'ictère.

Chez le chien, l'ictère est constant, et facile à constater dès le lendemain de la ligature. Il offre le type complet de l'ictère par rétention, c'est-à-dire la teinte spéciale des conjonctives, la réaction de Gmelin, et la décoloration des matières. Chez le lapin et le cobaye, il n'en est pas de même : l'ictère est beaucoup plus rarement observé. Certains auteurs ont même prétendu que, chez ces animaux, la ligature du cholédoque n'était pas suivie d'ictère. Il se produit cependant, mais il est généralement peu accentué et fugitif. Chez le cobaye, il

(1) Nous arrivons ainsi à la même conclusion que Ackermann, Hartung et de Grandmaison, pour qui la cellule hépatique nécrosée laisse un vide que vient combler le tissu conjonctif. « Ce qu'on considère comme la cirrhose hépatique », dit Ackermann, « ne doit pas être pris pour le processus pathologique lui-même, mais bien plutôt être regardé comme l'expression d'un processus réactionnel, salutaire même, qui ne suffit pas à détruire les effets d'un premier mal, mais qui peut les limiter et les entraver ».

ne se montre guère avant le sixième jour (Steinhaus); chez le lapin, il s'observe généralement à partir du second ou du troisième jour (Gerhardt a vérifié le fait sur 36 lapins), et ne dure guère que vingt-quatre ou quarante-huit heures. Il se manifeste par la teinte spéciale des conjonctives et la réaction de Gmelin.

Deux de nos lapins ont présenté un ictère très net. Chez l'un d'entre eux, les urines commencèrent, au bout de quarante-huit heures, à donner la réaction du pigment biliaire, et la coloration des conjonctives se montra le lendemain. Le quatrième jour, l'ictère était à peine appréciable ; l'animal mourut le soir. Chez l'autre, les conjonctives ne furent pas examinées, mais, dès le lendemain de l'opération, l'urine présenta la réaction caractéristique, et le pigment biliaire fut retrouvé dans le rein, l'animal étant mort au bout de dix-sept heures.

État des reins. — Salvioli, un des premiers, étudia les altérations des reins consécutives à la ligature du cholédoque chez le chien. Dès les premiers jours, on trouve dans les épithéliums de fines granulations brunes de pigment, qui augmentent par la suite. Au bout de huit à douze jours, la lumière des tubes, surtout de ceux de l'écorce, est occupée par de nombreuses boules hyalines, libres ou fondues ensemble. Ces boules siègent primitivement dans la partie de l'épithélium qui regarde la lumière du tube. Puis cette partie se détache, ne laissant plus contre la membrane propre qu'une masse granuleuse de protoplasma contenant le noyau, tandis que la lumière des tubes est bourrée de boules claires, souvent réunies en cylindres hyalins. Les vaisseaux, surtout ceux des glomérules, sont très congestionnés. Le tissu interstitiel est normal.

Au bout de vingt à trente-cinq jours, outre l'accroissement du pigment, on note une dégénérescence graisseuse qui amène la désintégration des cellules. On trouve alors des tubes dégarnis d'épithélium. Dans un cas datant de plus d'un mois, Salvioli trouva un peu d'épaississement des capsules de Bowman, et une augmentation des noyaux dans beaucoup de glomérules hypertrophiés. Dans deux cas datant de plus d'un mois, le stroma conjonctif était, çà et là, infiltré de leucocytes.

Popow, ayant lié le cholédoque chez quatre chiens et deux lapins, dont la survie varia entre cinq et trente-huit jours, ne trouva rien d'anormal dans les reins, à part une réplétion des canalicules par le pigment biliaire.

Lahousse pratiqua la ligature du cholédoque sur la grenouille, le cobaye et le lapin. Chez ces deux derniers animaux, il trouva, au bout de quelques jours, les reins congestionnés. De plus, il vit, entre la capsule de Bowman et le glomérule, un exsudat albumineux et des leucocytes, rarement l'épithélium desquamé. Les tubes contournés avaient leur lumière pleine de granulations d'albumine, d'hémoglobine, de bilirubine, et de grumeaux protoplasmiques. En revanche, les cylindres hyalins étaient rares.

Récemment, enfin, Alonzo a repris l'étude des altérations du foie et du rein consécutives à la ligature du cholédoque. Il examina les reins de trois chiens, qui survécurent quatre jours, dix jours, et quatre mois et demi. Chez tous trois, il trouva des lésions, d'autant plus accusées que la survie avait été plus longue. Ces lésions n'étaient appréciables qu'à un fort grossissement; cependant, chez le chien qui survécut quatre mois et demi, on pouvait constater à l'œil nu une certaine diminution de volume de la substance corticale, fait que l'on trouve signalé dans quelques observations d'ictère chronique chez l'homme.

Les lésions siégeaient surtout dans les tubes contournés. Un certain nombre d'entre eux avaient leur épithélium rempli de très fines granulations, ou même de petits blocs, de pigment biliaire. Sur quelques autres, l'épithélium était en état de tuméfaction trouble. Ailleurs, il était rapetissé, d'aspect plus homogène, finement granuleux, avec désagrégation progressive du protoplasma, perte des contours cellulaires, et fusion des cellules entre elles. Au degré maximum, on trouvait tout le revêtement épithélial réduit à l'état de détritus granuleux obturant la lumière agrandie des tubes. Quant aux noyaux, quelques-uns avaient disparu, mais la plupart, bien colorés, se trouvaient au milieu de la substance granuleuse qui remplissait les tubes. Enfin l'épithélium des tubes contournés était souvent aussi en état de dégénérescence graisseuse. Ces diverses altérations ne frappaient d'ailleurs jamais qu'un certain nombre de tubes : bon nombre d'autres restaient intacts. Les glomérules étaient indemnes chez les deux premiers chiens; chez le troisième, celui qui survécut quatre mois et demi, quelques-uns étaient en voie de dégénérescence graisseuse. La capsule de Bowman, légèrement épaissie, avait perdu son revêtement épithélial, et l'on trouvait des noyaux

libres entre la capsule et le glomérule. Mais jamais on ne trouva de granulations biliaires dans la cavité de la capsule ni dans son épaisseur.

Dans un cas, le cortex corticis était le siège de quelques hémorrhagies interstitielles. Enfin, chez le troisième chien, il existait un début de néoformation connective, encore au stade embryonnaire, autour des tubes altérés.

Comme aux auteurs précédents, l'examen des reins, à la suite de la ligature du cholédoque, nous a toujours montré des altérations. Elles ne sont guère appréciables à l'œil nu : on ne constate ainsi qu'une certaine congestion, parfois avec une légère augmentation de volume. En revanche, à l'examen histologique, on trouve des lésions, plus ou moins profondes et plus ou moins étendues, suivant la durée de la survie et l'intensité de la résorption biliaire. Ces lésions sont, à peu de chose près, les mêmes chez le chien, le lapin, et le cobaye. Nous signalerons, chemin faisant, les différences que l'on observe d'une espèce animale à l'autre.

Tout d'abord, la présence du pigment biliaire dans le rein n'est pas constante : souvent, la plupart du temps même, pour peu que la survie ait atteint plusieurs jours, on ne trouve plus trace de pigment dans le rein, alors même que l'on avait observé pendant la vie la coloration des conjonctives et la réaction de Gmelin, comme nous avons pu le vérifier dans un cas. Le même fait s'observe à la suite des injections de bile, ainsi que nous le verrons plus loin, et que l'a déjà signalé Werner.

C'est seulement chez celui de nos lapins qui a eu la survie la moins longue (17 heures) que nous avons pu constater nettement l'imprégnation biliaire du rein. Il était littéralement farci de pigment biliaire, aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale. Dans cette dernière, il n'occupait pas les glomérules, mais, en revanche, un grand nombre de tubes contournés en étaient surchargés, au point que l'on ne distinguait plus l'épithélium, remplacé par un amas de granulations pigmentaires. Sur certains tubes, cependant, on reconnaissait les cellules remplies de pigment ; sur d'autres, l'épithélium, infiltré de pigment et désorganisé, était desquamé dans la lumière du tube. Ailleurs, enfin, par suite de la confluence des granulations, c'étaient de véritables blocs de pigment qui occupaient la lumière des tubes.

Ces lésions s'observaient non seulement dans les tubes contournés, mais encore dans les anses de Henle et les tubes collecteurs.

Avec cette infiltration pigmentaire, ou en son absence lorsqu'elle avait disparu, nous avons observé une série de lésions dont nous allons essayer de suivre l'évolution. Nous ne ferons que signaler la congestion : elle est constante, aussi bien dans la substance corticale, y compris les glomérules, que dans la substance médullaire. Certains glomérules apparaissent bourrés de globules rouges. Mais les principales lésions occupent l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes de Henle.

Cet épithélium est en voie de désintégration granuleuse (1). Les granulations qui le remplissent normalement deviennent plus clairsemées, et fixent moins énergiquement les réactifs : aussi l'aspect général des cellules est-il plus clair. Peu à peu, les contours cellulaires deviennent moins distincts, le noyau s'éclaircit et tend à disparaître, enfin l'épithélium desquame dans la lumière des tubes, qui se trouve remplie d'un détritus granuleux. Ce détritus se retrouve dans la lnmière de quèlques branches descendantes de Henle, mais il vient manifestement des tubes contournés, car l'épithélium des branches descendantes est intact. Il en est de même de celui des tubes collecteurs. Les glomérules sont sains ; le tissu interstitiel est normal.

Telles sont les altérations que l'on observe dans le rein, quarante-huit heures après la ligature du cholédoque chez le lapin. Elles sont, comme on le voit, très limitées ; non seulement elles n'intéressent que les tubes contournés et les branches ascendantes de Henle, mais elles ne frappent qu'un petit nombre de ces tubes, de sorte que le fonctionnement du rein ne peut guère en être troublé.

Si l'on examine les reins un peu plus tard, quatre ou cinq jours

(1) Certains auteurs décrivant sous le nom d'altération granuleuse une lésion qu'ils identifient à la tuméfaction trouble, nous devons prévenir de la distinction que nous établissons ici entre ces deux termes. Dans la tuméfaction trouble, telle que la décrivent les auteurs classiques, les cellules sont augmentées de volume ; elles sont plus foncées, plus opaques ; leurs granulations sont plus grosses. Dans la lésion que nous avons observée, les cellules ne paraissent pas augmentées de volume ; elles sont plus claires, fixent mal les réactifs ; leurs granulations tendent à s'amincir et à se dissocier. Au lieu d'une infiltration albumineuse, comme dans la tuméfaction trouble, il semble s'agir d'une raréfaction du protoplasma cellulaire. D'autre part, le mot de désintégration granuleuse nous a paru le plus propre à caractériser cette altération.

après la ligature, les lésions se montrent beaucoup plus étendues et plus avancées, et l'on peut mieux en suivre les diverses modalités.

Elles prédominent toujours au niveau des tubes contournés, puis des branches ascendantes de Henle. Une seule fois, nous les avons vues plus accusées dans ces dernières que dans les tubes contournés. C'est toujours la même désintégration granuleuse avec éclaircissement progressif de la cellule. Le plus souvent, la désintégration commence par le bord libre, qui est abrasé, déchiqueté, et la lumière du tube se trouve agrandie d'autant. D'autres fois, on voit se former dans les cellules des espaces clairs, d'ailleurs irrégulièrement répartis : tantôt c'est la partie attenante à la lumière du tube qui s'éclaircit, et il ne reste plus dans la cellule qu'une mince bande protoplasmique, tapissant la membrane propre, et contenant le noyau ; ou bien c'est la partie profonde de la cellule qui s'éclaircit, refoulant le protoplasma vers la lumière du tube. Plus rarement, l'éclaircissement débute autour du noyau. Parfois il se produit à la fois sur plusieurs points de la même cellule, où l'on voit alors de minces tractus protoplasmiques partant du noyau et le reliant à la périphérie de la cellule. Dans d'autres cellules, le protoplasma n'existe plus que contre la membrane basale et contre la lumière, tout le centre étant clair. Enfin l'on peut voir certaines cellules complètement éclaircies et ne conservant plus que leur noyau (1).

Celui-ci, dans bien des cellules, reste encore bien coloré ; mais, là où les lésions sont le plus avancées, on le voit s'éclaircir ; on n'y distingue plus de nucléole. On reconnaît seulement son contour, quelquefois granuleux et à peine accentué sur une certaine étendue.

Peu à peu, les limites cellulaires disparaissent, et un certain nombre de cellules voisines s'émiettent dans la lumière du tube en un détritus granuleux, mal coloré, où l'on retrouve parfois des noyaux plus ou moins clairs ou quelques contours cellulaires plus ou

(1) Normalement, comme l'ont montré MM. Cornil et Brault, l'épithélium des tubes contournés, chez le cobaye et le lapin, présente deux zones : l'une périphérique, homogène et foncée ; l'autre centrale, claire et très finement granuleuse, contenant le noyau. Il importe d'être prévenu de cet aspect particulier, pour ne pas le considérer comme anormal. Mais, dans les cas que nous avons observés, l'irrégularité de distribution et de contours, la multiplicité, l'extension progressive des espaces clairs, ne nous semblent pas pouvoir laisser de doutes sur la réalité d'un processus pathologique.

moins distincts. Enfin, sur quelques tubes, ces détritus granuleux ayant été entraînés plus bas par le cours de l'urine, il ne reste plus que la paroi propre du tube, limitant sa lumière considérablement élargie.

Tel est le processus communément observé.

Exceptionnellement, on peut noter en même temps, sur quelques cellules, un processus de vacuolisation. Sur une certaine étendue de la cellule, on voit un espace clair, homogène, régulièrement arrondi et nettement délimité. L'acide osmique montre que ce n'est pas de la graisse : c'est donc bien d'une vacuole qu'il s'agit. Mais ces vacuoles sont très rares, et il ne faut pas confondre avec elles l'éclaircissement irrégulier que nous avons signalé tout à l'heure, et qui les simule parfois assez bien (1).

Non seulement les lésions sont plus avancées qu'au bout de quarante-huit heures, mais elles sont plus étendues. Un grand nombre de tubes contournés sont malades. Quelquefois une paroi d'un tube est à peu près saine, alors que la paroi opposée est presque complètement désorganisée, mais le fait est rare. Ce qui est plus fréquent, c'est de voir une cellule saine à côté d'une cellule profondément altérée. Un fait intéressant consiste dans la distribution des lésions par zones dans certains cas : plusieurs tubes contournés voisins sont altérés, alors qu'un peu plus loin tout un groupe de tubes est normal.

Les tubes contournés et les branches ascendantes ne sont d'ailleurs pas seuls atteints. Les autres tubes sont également frappés, quoique moins profondément. Çà et là, sur quelques branches descendantes, l'épithélium est en voie de désintégration, mais la grande majorité d'entre elles sont intactes : seulement elles contiennent assez souvent dans leur lumière des amas granuleux, provenant des tubes contournés.

Les tubes collecteurs renferment également quelques-uns de ces amas granuleux, et plus souvent encore quelques cylindres hyalins.

(1) Dans la véritable vacuolisation, telle que la décrivent MM. Cornil et Brault, la cellule est distendue et fait saillie dans la lumière du tube. Dans ce que nous décrivons sous le nom d'éclaircissement vacuoliforme, la cellule a conservé son volume normal. D'ailleurs, loin de considérer l'altération vacuolaire comme le résultat d'une sécrétion pathologique, il nous semble, avec MM. Lécorché et Talamon, « plus exact de penser qu'il s'agit là d'un mode de destruction cellulaire, de morcellement du protoplasma, qui s'émiette et se vide au dehors ».

Mais, de plus, leur épithélium est malade pour son propre compte. L'altération est analogue à celle des tubes contournés : c'est le même émiettement de l'épithélium dans la lumière des tubes, la même disparition du noyau.

Mais si les altérations sont les mêmes dans les tubes collecteurs que dans les tubes contournés, elles sont moins avancées, et surtout elles sont sensiblement moins étendues. Un bien plus grand nombre de tubes sont sains. En particulier, les tubes de la papille sont presque absolument intacts.

Les glomérules sont toujours congestionnés, mais ne présentent aucune autre altération. Trois fois seulement nous avons trouvé dans la cavité glomérulaire un léger amas granuleux. Le tissu interstitiel est également constamment sain.

Telles sont les lésions que nous avons observées chez les lapins et cobayes morts quatre ou cinq jours après la section du cholédoque entre deux ligatures. Chez ceux qui ont survécu plus longtemps (neuf et vingt-deux jours) à la ligature simple du cholédoque, nous n'avons observé que des lésions beaucoup moins profondes et moins étendues. Quelques cellules des tubes contournés et des branches ascendantes se coloraient faiblement et tendaient à s'éclaircir sur certains points, quelques autres étaient mal limitées et comme fondues entre elles. Voilà les seules lésions que nous ayons pu observer, lésions bien moindres par conséquent que celles qui succèdent à la section du cholédoque au bout de quatre ou cinq jours.

Faut-il attribuer cette anomalie apparente à ce que la quantité et la qualité de la bile se modifient rapidement à la suite de l'occlusion des voies biliaires ? Dans cette hypothèse, il faudrait admettre que cette modification a pu se produire assez tôt pour permettre la réparation des lésions produites pendant les premiers jours. En réalité, l'explication nous paraît plus simple, et elle a l'avantage de s'appliquer à la fois à la survie relativement longue des animaux et au faible degré des lésions rénales. Si les animaux ont pu survivre aussi longtemps, c'est parce que la ligature du cholédoque s'était légèrement desserrée, et c'est pour la même raison qu'ils n'ont présenté que des lésions rénales relativement restreintes. Sans doute, il y a eu chez eux, comme chez les autres, passage des éléments de la bile à travers le rein, mais nous verrons plus loin qu'on ne peut assimiler,

au point de vue des matériaux éliminés par l'urine et de leur influence nocive sur le rein, les cas où il y a eu simple stase biliaire à ceux où il y a eu arrêt complet du cours de la bile.

Chez le chien, nous avons observé sensiblement les mêmes lésions que chez le cobaye et le lapin : c'est la même congestion, la même fragmentation du protoplasma des cellules des tubes contournés et des branches ascendantes, avec éclaircissement de ces cellules et de leurs noyaux, la même desquamation des cellules désagrégées remplissant d'un détritus granuleux la lumière des tubes. Quelquefois les cellules entamées sont séparées les unes des autres par des espaces clairs, sous forme d'incisures dont l'aspect rappelle un peu celui des incisures de Lantermann dans les fibres nerveuses. Mais ces altérations se produisent et s'étendent plus rapidement que chez le lapin et le cobaye : dès le troisième jour, elles sont très accusées. Peut-être faudrait-il, pour l'expliquer, invoquer ce fait, signalé par Israël, que, chez le chien, le rein est un *locus minoris resistentiæ*. Chez un de nos chiens, nous avons observé, en outre, une infiltration graisseuse assez marquée de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes, mais il s'agit sans doute d'un fait physiologique : on sait, en effet, que l'infiltration graisseuse d'un certain nombre de cellules de l'épithélium rénal est presque la règle chez le chien comme chez le chat (Frerichs, Vulpian, Parrot) (1).

Les tubes collecteurs sont moins atteints. Un certain nombre d'entre eux ont un contenu granuleux, provenant évidemment des tubes contournés. Çà et là, cependant, leur épithélium tend à se désagréger. Cette altération, déjà appréciable au troisième jour, devient beaucoup plus profonde et plus étendue au huitième.

En somme, les altérations rénales que nous avons constatées peuvent se résumer ainsi : congestion généralisée, altérations épithéliales prédominant sur les tubes contournés et les branches ascendantes, plus tardives et moins accusées sur les branches descendantes et les tubes collecteurs, et consistant en une désintégration du protoplasma cellulaire, dont les granulations se colorent mal, puis s'écartent, se dissocient, de façon à amener un éclaircissement progressif de la cellule suivant des modalités diverses. Le noyau

(1) Contrairement à l'affirmation de Vulpian, Parrot a établi que la graisse siège dans la cellule même, et non entre celle-ci et la membrane propre du tube.

s'éclaircit à son tour et tend à disparaître. Finalement les cellules voisines se fondent entre elles, et ce qui reste de leur protoplasma s'émiette dans la lumière des tubes. Les glomérules et le tissu interstitiel restent constamment indemnes. Nous n'avons pas observé la dégénérescence graisseuse décrite par Salvioli et Alonzo, mais il est à remarquer qu'elle n'a été signalée que chez le chien, et nous avons vu qu'elle est, dans une certaine mesure, normale chez cet animal.

2° **Injections irritantes dans le cholédoque.** — Jusqu'ici, nous n'avons étudié que l'ictère par obstruction ; mais on peut produire expérimentalement l'ictère sans lier le cholédoque, en injectant simplement dans ce canal des solutions irritantes.

Pagès, le premier, injecta dans le cholédoque du sulfate d'oxydule de fer. Ses recherches montrèrent seulement une augmentation de la cholestérine dans le sang des animaux.

Pick répéta l'expérience chez des lapins, des chiens, et des chats, avec une solution d'acide sulfurique à 4 p. 100 environ, à raison de 6 à 7 centim. cubes par kilogramme d'animal. D'après lui, si l'on fait l'injection progressivement, le sang qui traverse le foie suffit à neutraliser l'acide absorbé par diffusion et déjà affaibli, et il ne se produit pas d'altération immédiate des éléments du sang (ni hémoglobinhémie ni coagulation). Pick injecta également de la lessive de soude étendue, des solutions de trypsine, de saponine, de sels métalliques. Ces injections étaient faites sous une pression de 40 à 100 centim. cubes, à l'aide d'une canule introduite directement dans le cholédoque qu'on liait et sectionnait ensuite.

En même temps que Pick, Denys et Stubbe eurent l'idée d'injecter dans le cholédoque un acide dilué. Ils choisirent l'acide acétique. Cet acide, mis en contact avec les cellules, même à un faible degré de concentration, exerce sur elles une action destructive énergique, mais, en diffusant dans le sang, il se change en acétate, et perd son action toxique. Denys et Stubbe l'employèrent à un degré de concentration variant de 2 à 5 p. 100, et l'injectèrent à la dose de 50 à 80 centim. cubes. L'opération fut faite sur des chiens, en introduisant la canule par l'ampoule de Vater (procédé déjà employé longtemps auparavant par M. Roger). Cette manière de faire offre l'avantage de ne pas nécessiter la ligature du canal.

Nous avons nous-même pratiqué des injections de liquides caustiques dans le cholédoque. Avant de connaître les expériences de Pick et de Denys et Stubbe, nous avons injecté, par l'ampoule de Vater, dans le cholédoque de quatre lapins, un centimètre cube de solution de nitrate d'argent à 2, 8 p. 100. Plus tard, ayant eu connaissance des travaux que nous venons de citer, nous avons répété la même expérience en nous servant de l'acide acétique. Nous avons injecté à deux lapins 10 centim. cubes d'une solution d'acide acétique à 3 p. 100. Enfin nous avons expérimenté également sur le chien. Un chien reçut dans le cholédoque 30 centim. cubes d'une solution d'acide acétique à 1,5 p. 100.

Les chiens de Pick et de Denys et Stubbe succombèrent presque tous six ou sept heures après l'opération, quelques-uns seulement au bout d'un à deux jours. Aussi n'eurent-ils pas d'ictère : les auteurs cherchaient d'ailleurs simplement à produire l'insuffisance hépatique, et les reins ne furent pas l'objet d'un examen spécial.

Nous étant servi de solutions moins fortes que les auteurs précédents, nous avons eu chez nos lapins des survies un peu plus longues (quarante-huit heures, trois jours, et même cinq jours). Seule, l'urine du lapin qui survécut cinq jours présenta nettement la réaction de Gmelin. Chez les autres, elle manqua, ou resta douteuse.

Cherchant à obtenir chez notre chien une survie de quelques jours, nous lui avions injecté une dose relativement faible d'une solution diluée d'acide acétique. Mais nous avons dépassé le but : nous avons seulement réussi à produire une poussée de polycholie, et l'animal a survécu. Le même fait a d'ailleurs été observé par Denys et Stubbe sur un de leurs chiens.

A la suite de ces injections irritantes, le foie présente des foyers de nécrose absolument semblables à ceux que détermine la ligature du cholédoque. Ils sont peut-être seulement un peu plus confluents. Mais surtout le parenchyme hépatique, en dehors de ces foyers, est sensiblement plus altéré qu'à la suite de la ligature. Il n'y a guère de trabécules hépatiques dont quelques cellules ne soient malades. C'est surtout à la périphérie des lobules, le long des fissures portes, qu'elles sont atteintes. Leur protoplasma tend à devenir homogène; beaucoup ont perdu leur noyau. Quelques-unes sont complètement claires et nécrosées. D'autres ont subi la dégénérescence vésiculeuse.

Cette dernière altération est particulièrement accusée sur le foie des lapins auxquels on a injecté du nitrate d'argent dans le cholédoque.

Les capillaires voisins de la périphérie des foyers de nécrose sont dilatés. Il en est de même des veinules portes, qu'obstruent parfois des thrombus leucocytiques. Les veines sus-hépatiques contiennent quelquefois des cellules hépatiques plus ou moins altérées. Pick suppose qu'elles ont été détachées par de petites hémorrhagies intraparenchymateuses, et emportées par le courant sanguin.

L'épithélium des canaux biliaires est en état de desquamation, mais nous n'avons pas observé de néo-canalicules.

Comme nous l'avons dit, Denys et Stubbe n'ont pas examiné les reins de leurs chiens. Pick s'est contenté d'un examen sommaire : il dit seulement que les reins étaient toujours congestionnés, et que, dans un cas, la substance corticale était parsemée de stries jaunâtres.

Chez nos lapins, nous avons trouvé dans le rein, outre un certain degré de congestion, des altérations absolument semblables à celles que détermine la ligature du cholédoque : éclaircissement de l'épithélium des tubes contournés, surtout vers leur lumière ; désintégration granuleuse du protoplasma, qui tombe dans la cavité du tube, ne laissant plus contre la paroi qu'une mince bordure protoplasmique déchiquetée, contenant le noyau ; dans certains cas, éclaircisssement et disparition du noyau lui-même. Ces altérations sont bornées ou à peu près aux tubes contournés et aux branches ascendantes : encore bon nombre de ces tubes sont-ils intacts. Les branches descendantes et les tubes collecteurs ne sont que rarement et très légèrement atteints.

Quant aux glomérules, nous les avons toujours trouvés normaux.

3° **Injections d'urine ictérique dans les veines.** — Cherchant à varier le plus possible nos procédés d'expérimentation, nous avons injecté à deux lapins, dans la veine de l'oreille, de l'urine ictérique. Dans le premier cas, l'urine provenait d'un malade atteint de cancer primitif des voies biliaires ; dans le second, nous nous sommes servi de l'urine du chien auquel nous avions injecté de l'acide acétique dans le cholédoque. Le premier lapin reçut sept injections de 5 c.c. et une de 30 ; le second, trois injections de 10 c.c.

Chez ce dernier, le rein se montra parfaitement sain. Chez l'autre, la principale altération consistait en une congestion très marquée. On voyait même, sur un point de la préparation, un petit foyer hémorrhagique. On ne retrouvait pas de pigment dans les tubes, dont l'épithélium était généralement intact. Çà et là, cependant, quelques cellules des tubes contournés se montraient en voie de désintégration granuleuse. En somme, les lésions étaient minimes.

Abstraction faite de ces deux dernières expériences, si nous réunissons les données que nous ont fournies la clinique et l'expérimentation, nous voyons que l'état des reins, à la suite d'injections irritantes dans le cholédoque, est sensiblement le même qu'après la ligature de ce canal, et très analogue à celui qu'on observe chez l'homme dans les cas d'ictère par occlusion des voies biliaires. Mais, avant de se prononcer sur la pathogénie de ces lésions, il reste à savoir si, dans les expériences précédentes, les conditions sont aussi simples qu'elles le paraissent au premier abord, et si le passage des éléments de la bile à travers le rein est bien la seule cause qu'on puisse invoquer pour expliquer ces lésions.

Une pareille opinion ne saurait se soutenir. On sait aujourd'hui que les différentes fonctions du foie sont étroitement solidaires, et que l'une d'elles ne saurait être troublée à l'exclusion des autres. W. Legg a montré que, chez les animaux dont on a lié le cholédoque, la piqûre du bulbe ne peut plus amener la glycosurie. Après lui, von Wittich, Külz et Frerichs, Dastre et Arthus, Klein et Hoffmann ont établi que, dans les mêmes conditions, le glycogène du foie diminue considérablement, et peut même disparaître. De même, il résulte des recherches de Noël Paton (précédé d'ailleurs par Heynsius, Gœthgens, Meissner, Hüppert) que les fonctions glycogénique et uréogénique subissent des modifications parallèles. Enfin M. Roger a montré que l'action antitoxique du foie est inséparable de sa fonction glycogénique. C'est dire que, dans les expériences que nous avons faites, toutes les fonctions du foie se sont trouvées troublées. Il était d'ailleurs aisé de le prévoir, étant donné que c'est la cellule hépatique qui préside à toutes, et que, dans le foie de nos animaux, bien peu de cellules restaient intactes.

Dès lors, il devient difficile d'interpréter les lésions rénales au point

de vue pathogénique, et l'on n'est pas en droit de les rattacher au seul facteur ictère, sans tenir compte du trouble des autres fonctions hépatiques. Pour trancher définitivement la question, il faut simplifier les conditions de l'expérience, en évitant de léser le foie. On y arrive en injectant directement la bile dans les veines ou dans le tissu cellulaire sous-cutané.

4° **Injections de bile.** — Bouisson, Von Dusch, Röhrig, Feltz et Ritter, Frerichs, Bamberger, Vulpian, M. Bouchard, ont injecté de la bile dans le sang, mais surtout pour déterminer sa toxicité, et sans se préoccuper spécialement de l'état des reins. En revanche, Möbius et Werner ont porté toute leur attention sur ces organes.

J. Möbius fit, chez la grenouille, des injections répétées de bile dans les sacs lymphatiques. Dans les cas où la survie fut courte, il observa seulement l'infiltration pigmentaire de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes. Plus tard, il trouva le pigment dans les lymphatiques et dans la lumière des canaux excréteurs. En même temps, il constata, çà et là, un début de dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums, et quelques cylindres d'exsudat non colorés.

Enfin, en cas de survie prolongée, la dégénérescence granulo-graisseuse s'accentuait, surtout dans les cellules des tubes excréteurs, qui se résolvaient finalement en un amas de détritus granuleux.

Dix ans plus tard, R. Werner reprit la question. Il fit des injections sous-cutanées de fiel de bœuf frais à des lapins. La dose totale ne dépassa jamais 20 c.c. Chez aucun de ses animaux il n'observa d'ictère des conjonctives, mais, dans deux cas, les urines présentèrent la réaction de Gmelin. Cependant il ne retrouva pas le pigment biliaire dans les reins.

Les organes étaient très hyperhémiés, mais leurs principales altérations siégeaient dans les tubes contournés. Elles consistaient essentiellement en un éclaircissement des cellules épithéliales, avec fonte de ces cellules et présence d'un exsudat dans la lumière des tubes.

L'éclaircissement se produisait généralement de la manière suivante : la moitié interne des cellules se transformait en une grande vésicule. Ces vésicules remplissaient la lumière du tube et s'aplatis-

saient réciproquement. Le protoplasma cellulaire se trouvait ainsi réduit à une mince bande tapissant la membrane propre, et contenant le noyau. Souvent, cependant, celui-ci avait disparu. Exceptionnellement, il occupait le centre de la vésicule. Fréquemment, les limites de plusieurs cellules voisines s'étaient confondues, d'où de grands champs clairs, un peu irréguliers. Dans la partie basale, on reconnaissait quelquefois encore la disposition en bâtonnets du protoplasma. Mais, le plus souvent, ces bâtonnets se trouvaient dissociés en granulations irrégulièrement réparties. De même, le « revêtement en brosse » (1) des cellules n'était souvent plus reconnaissable (fait signalé depuis par Lorenz dans l'ictère). Plus rarement, l'éclaircissement des cellules partait du noyau, autour duquel se formait un espace clair, sorte de vacuole, refoulant le protoplasma vers la périphérie.

Outre ces altérations cellulaires, Werner trouva, dans deux cas, des altérations spéciales des noyaux. Ils étaient plus petits que les noyaux normaux, d'aspect homogène, et prenaient très vivement les réactifs nucléaires (surtout le violet de gentiane). Ainsi altérés, ils ressemblaient à des globules blancs.

La lumière des tubes contournés contenait des cylindres étroits, homogènes, brillants, prenant une teinte sombre par l'acide osmique, et formant une sorte de réseau dont les mailles étaient occupées par les cellules épithéliales. Cette masse foncée présentait des vacuoles ; en outre, on trouvait constamment dans la cavité des tubes contournés des figures rondes à contours nets, à aspect vésiculeux, dont les dimensions variaient depuis celle d'un noyau normal jusqu'au

(1) Nussbaum signala, en 1878, chez certains vertébrés inférieurs, la présence d'une bordure d'aspect particulier tapissant les cellules des tubes contournés. Klein, Lebedeff, Marchand, la retrouvèrent chez différents animaux. Langhans, Œrtel, la décrivirent chez l'homme, mais comme le résultat d'un processus pathologique. Tornier, en 1886, lui donna le nom de *revêtement en brosse* (Bürstenbesatz) et, avec W. Kruse, la considéra comme un élément normal du rein, se produisant pendant la phase d'activité cellulaire. Enfin les recherches de Frenzel et de Lorenz semblent avoir établi que ce revêtement existe d'une façon permanente. D'après Lorenz, il est constitué par de très fins bâtonnets, tassés parallèlement, et s'insérant perpendiculairement sur le bord de l'épithélium tourné vers la lumière du tube. Leur longueur moyenne est de 2 à 3 μ, Une bande étroite de protoplasma finement granuleux les sépare des bâtonnets de Heidenhain. Frenzel et Lorenz pensent que ce revêtement joue vis-à-vis de l'épithélium le rôle d'un appareil de protection, et attribuent à sa disparition certains cas d'albuminurie.

double. Presque toujours, elles contenaient quelques granulations, soit vers le centre, soit sur les bords.

D'après Werner, ces figures seraient semblables à celles qu'a décrites Mürset comme vésicules nucléaires vides, privées de substance chromatique.

Les branches descendantes étaient généralement saines; souvent elles contenaient des cylindres hyalins. Une seule fois, on y constata une notable tuméfaction des noyaux, qui remplissaient presque complètement les cellules.

Les branches ascendantes présentaient les mêmes lésions que les tubes contournés. Cependant les noyaux étaient généralement conservés. La lumière de ces tubes se trouvait assez souvent remplie de cylindres, parfois assez larges pour comprimer l'épithélium.

Quant aux tubes collecteurs, on sait que Steiger y distingue, à l'état normal, deux sortes de cellules, les unes foncées (*Schaltzellen* de Mürset), les autres claires autour du noyau. Werner trouva ces dernières éclaircies totalement ou à peu près, tendant à prendre la forme arrondie, vésiculeuse. Il attribue cette altération à l'imbibition des cellules par une substance claire comme de l'eau. C'est la dégénérescence hydropique de Ziegler, décrite par Lahousse, Cornil, Eliaschoff, dans l'intoxication par l'aloïne ou par l'acide oxalique.

Les noyaux étaient parfois tuméfiés, au point de remplir presque toute la cellule. Ils prenaient alors une forme irrégulière, et se coloraient mal. Dans les cellules complètement claires et vésiculeuses, ils faisaient défaut. Une seule fois, Werner les vit rétractés et très fortement colorés, ce qu'il explique par la disparition de la substance achromatique, d'où fusion des grains de chromatine entre eux et avec la membrane du noyau.

Les *Schaltzellen* étaient très fortement comprimées par la tuméfaction des cellules claires, ce qui leur donnait souvent un aspect étoilé sur les coupes transversales.

Lorsque la lumière des tubes collecteurs n'était pas effacée, on y trouvait des cylindres hyalins, plus rarement hématiques, et même l'épithélium desquamé.

Les glomérules furent toujours trouvés normaux. Quant au tissu interstitiel, une seule fois il présenta une légère infiltration embryonnaire autour des grosses veines, sur quelques points de l'écorce.

Nous avons nous-même injecté de la bile à deux lapins. Le premier reçut, dans la veine de l'oreille, trois injections de 5, puis de 10 centim. cubes de fiel de bœuf stérilisé à l'autoclave. Il succomba onze jours après la troisième injection. Le second reçut de même, à deux reprises, 5 centim. cubes d'une solution d'extrait de fiel de bœuf au dixième (un gramme d'extrait correspond à 7 grammes de bile filtrée). Une heure et demie après la première injection, on lui extirpa le rein gauche. Il mourut vingt-quatre heures après la seconde. Les urines du premier lapin présentèrent, mais très passagèrement, la réaction de Gmelin. Elle resta douteuse chez le second.

Sur le rein extirpé, il n'existait qu'une légère infiltration pigmentaire des épithéliums, sans autre altération. Encore le pigment était-il beaucoup moins abondant qu'on ne se serait attendu à le rencontrer. C'est qu'en effet, comme nous le verrons, les éléments de la bile, introduits dans le tissu cellulaire ou dans le sang, reviennent au foie comme ceux qui sont absorbés dans l'intestin. Ce n'est donc qu'une faible partie de la bile qui passe à travers le rein.

Le second rein présentait des altérations plus accusées. On n'y retrouvait pas de pigment, mais un certain nombre de cellules des tubes contournés et des branches ascendantes étaient en voie d'éclaircissement. D'autres étaient comme décapitées : la partie interne du protoplasma s'était dissociée dans la lumière du tube, élargie d'autant. Enfin, quelques-unes avaient perdu à la fois leur protoplasma et leur noyau : elles se trouvaient réduites à leurs contours. Quelques cellules des tubes collecteurs étaient également presque complètement éclaircies.

L'autre lapin présenta des lésions rénales sensiblement plus accusées, quoique encore bornées à un nombre restreint de tubes. Çà et là, l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes se montrait très pâle, fixant à peine les réactifs. Au niveau de la zone intermédiaire se trouvait un petit foyer hémorrhagique : le sang était épanché en partie dans le tissu cellulaire, en partie dans une branche ascendante. Les glomérules étaient intacts.

Certaines cellules présentaient une zone claire dans leur partie interne, ou même autour du noyau. Cette zone était quelquefois assez régulièrement arrondie, de façon à simuler une vacuole, mais les cellules correspondantes ne nous ont jamais paru augmentées de volume.

Ailleurs, l'épithélium était en pleine dégénérescence granuleuse, avec perte des contours cellulaires et des noyaux. Cependant, en général, ceux-ci étaient conservés, mais assez souvent ils se coloraient à peine, ou bien ils étaient déformés, allongés.

Ces altérations des tubes contournés se montraient généralement par foyers : un certain nombre de tubes voisins étaient atteints, alors qu'un peu plus loin tous, ou à peu près tous, étaient intacts. Les branches descendantes nous ont paru indemnes.

Somme toute, les altérations que nous avons trouvées sont à peu près semblables à celles qu'ont décrites Möbius et surtout Werner. Elles représentent, sans contestation possible, le résultat de l'action propre des éléments de la bile sur le rein. Mais, parmi ces éléments, il en est deux qui peuvent être rendus responsables des lésions : le pigment et les sels. Ont-ils tous deux une action nocive sur l'épithélium rénal, ou l'un des deux seulement doit-il être mis en cause? Pour résoudre cette question, nous avons pratiqué des injections intra-veineuses de bilirubine et de sels biliaires.

5° **Injections de bilirubine.** — On croyait jadis la bilirubine fort peu toxique. Röhrig, Feltz et Ritter, Tarchanoff, Vossius, l'avaient injectée dans le sang sans déterminer d'accidents graves. Mais M. le professeur Bouchard, à la suite d'expériences faites avec M. Tapret, arriva à une conclusion opposée. Il montra que la bile, décolorée par le charbon animal, perdait près des deux tiers de sa toxicité. De même. l'urine ictérique, dont la toxicité est généralement très augmentée, puisqu'elle peut tuer à la dose de 10 et même de 7 centim. cubes par kilogr. (au lieu de 45), se trouvait, après décoloration, avoir perdu la plus grande partie de son pouvoir toxique. De Bruin confirma ces résultats par de nouvelles expériences.

Cependant quelques auteurs (Rywosch, Plästerer, von Ackeren) ont fait des réserves sur ces conclusions. D'après eux, la bilirubine, sans être inoffensive, serait beaucoup moins toxique que ne l'auraient dit MM. Bouchard et de Bruin. La bile, filtrée sur le charbon, perd non seulement de la bilirubine, mais même une partie de ses sels, ainsi que l'a montré de Bruin lui-même.

D'autre part, on sait que, si la toxicité des urines ictériques est généralement augmentée, le fait n'est cependant pas constant. M. Surmont

l'a trouvée normale et même diminuée, dans certains cas. Nous avons nous-même vu, dans deux cas, la toxicité d'une urine ictérique se montrer inférieure à la normale. Dans un de ces cas, notamment, elle était de 100 gr. par kilogr., c'est-à-dire plus de deux fois moindre que normalement. Or il s'agissait, dans ce cas, d'un ictère par polycholie, c'est-à-dire par suractivité fonctionnelle du foie.

Ces faits donnent déjà à penser que le principal rôle, dans la toxicité d'une urine ictérique, ne revient pas toujours à la bilirubine. M. le professeur Bouchard admet d'ailleurs que la destruction des globules du sang et des cellules hépatiques, les produits de la désassimilation exagérée, et surtout la potasse, contribuent à rendre très toxiques les urines ictériques.

Si l'on s'est beaucoup occupé de la toxicité générale de la bilirubine, sa toxicité spéciale vis-à-vis du rein a été moins étudiée. Johnson admet que l'excrétion du pigment biliaire modifie jusqu'à un certain point les cellules sécrétantes du rein. Kiener, ayant noté, dans les trois cas de cirrhose hypertrophique biliaire qu'il a pu observer, une néphrite parenchymateuse, se demande si elle n'est pas due à l'action irritante de la bilirubine sur l'épithélium rénal. Möbius et Harley invoquent une action mécanique. Pour Möbius, les cristaux de bilirubine peuvent mécaniquement altérer l'épithélium ; pour Harley, le pigment peut obstruer les capillaires rénaux et les tubes urinifères, et amener ainsi une dégénérescence secondaire du rein.

Avant de chercher à contrôler l'action de la bilirubine sur le filtre rénal, il faut d'abord déterminer par quelle voie elle s'élimine, lorsqu'elle est introduite artificiellement dans l'organisme. Tarchanoff, Vossius, Stadelmann, Baldi, Wertheimer ont montré qu'injectée dans les veines ou sous la peau à dose faible ou même moyenne, elle n'apparaît pas dans l'urine, mais s'élimine par la bile, qui est plus colorée : le foie est donc l'émonctoire naturel de la bilirubine. Mais si on l'injecte à dose forte, toxique (0,05 centigr. par kilogr. d'animal, d'après M. Bouchard), l'ictère survient, et les urines donnent la réaction de Gmelin (Vulpian, Naunyn, Feltz et Ritter, Bouchard, de Bruin). On a voulu, il est vrai, attribuer cet ictère à l'épaississement de la bile par excès de matière colorante, et à sa stase consécutive. Ce serait donc un ictère indirect. Mais cette interprétation cadre mal avec sa rapidité d'apparition, puisque M. Bouchard l'a vu survenir au cours même de l'injection.

De Bruin fit à un certain nombre de lapins des injections de bilirubine en solution concentrée. Les animaux furent pris de convulsions, et succombèrent à des doses variant de 0,026 à 0,103 milligr. Plusieurs présentèrent, pendant un ou deux jours, de l'hématurie ou de l'hémoglobinurie. Souvent aussi l'on trouva dans l'urine de l'épithélium rénal, contenant des granulations jaunes (bilirubine ?). Chez tous ces lapins, les reins se montrèrent notablement altérés. L'épithélium des tubes droits et des tubes contournés était en état de tuméfaction trouble ou de nécrose. Il contenait des particules de bilirubine. Celle-ci obstruait également la lumière des tubes (surtout des tubes droits).

Nous avons injecté à trois lapins, dans la veine de l'oreille, de la bilirubine dissoute à l'aide d'un peu de soude (comme dans les expériences de MM. Bouchard et Tapret). L'un reçut 25 milligr., le second 28 milligr., en une seule dose. Chez le troisième, on fit deux injections de 18 milligr. chacune. Il est difficile de répéter les injections, car elles amènent rapidement une tuméfaction notable de l'oreille, avec rougeur et chaleur. Nous nous sommes tenu au-dessous de la dose toxique (5 centigr.), mais les doses injectées n'en sont pas moins relativement très fortes, si l'on considère que, chez l'homme, dans l'urine ictérique des vingt-quatre heures, la quantité de bilirubine éliminée ne dépasse pas 15 milligr. (au maximum 1 milligr. par 100 centimètres cubes, d'après Schwanda).

L'un de nos lapins fut tué le lendemain de l'injection : ses organes, surtout les poumons et les reins, offraient une légère teinte ictérique. Le second subit à la même date l'extirpation du rein droit, qui présentait la même coloration. L'animal ayant survécu, on le sacrifia trois jours après. Quant au troisième, il fut sacrifié cinq jours après la seconde injection. Ses organes présentaient leur teinte normale.

Dans le rein extirpé, de même que dans ceux du lapin sacrifié vingt-quatre heures après l'injection, il nous fut impossible de trouver des granulations de pigment biliaire. En revanche, l'épithélium des tubes contournés, et surtout celui des branches ascendantes de Henle, nous frappa par sa teinte spéciale, jaune-rougeâtre. On eût dit que la bilirubine lui avait communiqué sa coloration sans s'y déposer. Nous ne pouvons comparer ce résultat inattendu qu'à celui que Schmidt a obtenu dans ses expériences sur l'excrétion du carmin par le rein. Il a montré que la coloration rouge de l'épithélium, observée en pareil

cas, n'était pas due à la précipitation de la matière colorante, mais à l'imprégnation du parenchyme cellulaire par cette matière dissoute.

A part cette teinte spéciale, l'épithélium était peu altéré. Sur un certain nombre de branches ascendantes, et même sur quelques tubes contournés, les cellules présentaient une zone claire autour du noyau, ou, plus rarement, vers la lumière du tube. Les noyaux eux-mêmes étaient çà et là en voie d'éclaircissement ; quelques-uns étaient déformés, allongés ; d'autres, mais en petit nombre, avaient disparu. Nulle part nous n'avons observé de désintégration granuleuse complète, avec émiettement du protoplasma cellulaire dans la lumière du tube. Quant aux branches descendantes, aux tubes collecteurs, aux glomérules, ils étaient parfaitement sains.

Chez le lapin qui avait subi l'extirpation du rein gauche, l'autre rein présenta des lésions analogues, mais bornées à un très petit nombre de cellules. Enfin les reins du troisième lapin se montrèrent absolument sains.

6° **Injections de sels biliaires.** — En somme, à en juger par le résultat de nos expériences, la bilirubine ne joue qu'un rôle secondaire dans la production des lésions rénales au cours de l'ictère. Ce fait seul donne à penser que le rôle principal doit revenir aux sels biliaires.

La toxicité de ces sels a été expérimentée, à diverses reprises, par la méthode des injections intra-veineuses ou sous-cutanées. Von Dusch, Hüppert, Frerichs, les ont trouvés peu toxiques. Au contraire, Hünefeld, Kühne, Röhrig, Feltz et Ritter, Leyden, Brown, Harley, ont affirmé leur toxicité. On sait, en tous cas, qu'ils exercent une action dissolvante sur les globules sanguins (Hünefeld, von Dusch, Kühne), et qu'ils peuvent ainsi produire l'hémoglobinurie. Il est vrai que Hüppert attribue cette action au véhicule dans lequel les sels sont dissous.

M. Bouchard, dans ses expériences faites avec M. Tapret, trouva les sels biliaires beaucoup moins toxiques qu'on ne le croyait, dix fois moins toxiques que la bilirubine, par exemple (pour de Bruin, ils sont au moins trois fois et demi moins toxiques). Il admet cependant qu'outre leur action propre, directe, ils peuvent agir indirectement, en désagrégeant les globules sanguins, les éléments anatomiques, et amenant ainsi une intoxication par les

produits de la désagrégation cellulaire. Depuis lors, Rywosch, puis Stadelmann, ont affirmé à nouveau la toxicité des sels biliaires.

Avant d'étudier plus particulièrement l'action de ces sels sur le rein, nous devons nous demander, comme pour la bilirubine, quelle est leur voie d'élimination, lorsqu'ils ont été introduits artificiellement dans l'organisme. On croyait jadis qu'ils étaient détruits, au moins partiellement, dans le sang (Bischoff, Hoppe-Seyler, Bunge). Frerichs et Stadler disent ne les avoir jamais trouvés dans le sang, même après les avoir injectés dans les veines. Pour eux, ils se transforment en pigment biliaire. Leur erreur vient de ce que l'hémoglobine, mise en liberté par la destruction globulaire, se transforme en bilirubine dans le foie, d'où épaississement et stase de la bile : l'ictère peut ainsi se produire. Mais, en réalité, les sels biliaires, comme la bilirubine, sont repris par le foie et éliminés avec la bile. Hüppert, Röhrig, Stadelmann, Schiff, ont démontré qu'après injection intraveineuse ou sous-cutanée leur proportion augmente dans la bile : presque tout le sel injecté passe dans ce liquide. Si l'on fait ingérer du glycocholate à un chien, dont la bile ne renferme normalement que du taurocholate, on retrouve le glycocholate dans le contenu de la vésicule. « Cependant, d'après Sokoleff, l'ingestion ou l'injection des sels biliaires stimulerait seulement l'activité sécrétoire du foie, car il n'a pas retrouvé dans la bile la quantité de glycocholate injectée » (Labadie-Lagrave). Mais Rosenkranz est arrivé à des résultats opposés.

Si la plus grande partie des sels biliaires injectés dans le sang ou sous la peau passe dans la bile, une petite partie s'élimine cependant par les reins, et, si l'on injecte ces sels à assez forte dose, une partie notable se retrouve dans les urines. On peut ainsi étudier leur action sur le filtre rénal.

Werner fit, à des lapins, des injections sous-cutanées de sels biliaires en solution à 5 ou 10 p. 100. La plus forte dose s'éleva à 2 gr. de sel. Il n'obtint qu'une fois, dans l'urine, la réaction de Pettenkofer avec toute la netteté désirable, mais, d'après lui, ce fait tient à ce que la teinte parfois foncée de l'urine du lapin rend la réaction difficile à apprécier. D'ordinaire, on obtient une réaction brune : or, si l'on ajoute des sels biliaires à l'urine normale du lapin, on reproduit cette même réaction.

Dans le rein de ses animaux, Werner trouva exactement les mêmes

lésions qu'à la suite des injections de bile. Il n'y avait pas de différence de qualité, mais seulement une différence de quantité : les lésions étaient plus accusées en cas d'injection de sels biliaires. Les cylindres, en particulier, étaient constants. Werner arrive ainsi, par voie indirecte, à la même conclusion que nous par voie directe : la bilirubine ne joue qu'un rôle secondaire dans la genèse des lésions rénales.

Nous avons injecté à cinq lapins des sels biliaires dans la veine de l'oreille. Trois d'entre eux reçurent du taurocholate, les deux autres du glycocholate. Le titre de la solution employée fut d'abord de 10 p. 100, puis, en raison de l'action locale très irritante des sels biliaires, il fut abaissé à 6 et même à 2 p. 100. La dose totale, injectée en plusieurs fois, varia de 10 à 17 centigr. Ces injections amenèrent très rapidement un état de l'oreille analogue à celui qu'avaient produit les injections de bile et de bilirubine. L'oreille se tuméfia, devint chaude et rouge, absolument comme dans l'érysipèle expérimental. Plusieurs fois même, au bout de quelques jours, une partie plus ou moins étendue de l'oreille se sphacéla et se détacha. Nous fûmes ainsi obligé, chez un de nos lapins, pour pouvoir continuer les injections, de les pratiquer sous la peau. Fait curieux : l'injection sous-cutanée ne produit aucun phénomène local. C'est ce qui explique que Werner ait pu injecter ainsi des doses relativement très fortes.

Chez nos cinq lapins, nous avons trouvé une congestion très marquée du foie, avec prédominance dans les capillaires centro-lobulaires. Werner avait déjà noté cette congestion. Elle vient à l'appui de l'opinion qui considère l'injection des sels biliaires comme stimulant l'activité sécrétoire du foie.

Les reins nous ont présenté des altérations analogues à celles qui suivent les injections de bile, mais plus accusées. Ce qui frappe le plus, à un faible grossissement, c'est la congestion, quelquefois extrême, des deux substances. Rywosch a d'ailleurs démontré expérimentalement l'action vaso-paralytique des sels biliaires. A cette action sont dues, sans doute, les hémorrhagies rénales qui, « dans des cas d'ictère qui ne sont pas exceptionnels, viennent encore augmenter l'imperméabilité du rein » (Bouchard).

Aux plus forts grossissements, l'épithélium des tubes contournés apparaît mal coloré, tendant à s'éclaircir dans la partie attenante à

la lumière du tube, ou autour du noyau, plus rarement au voisinage de la membrane basale. En général, il ne reste du protoplasma cellulaire que la partie adjacente à cette membrane : elle contient le noyau. Quelquefois, enfin, toute la cellule est claire : il ne reste plus que le noyau au centre. Cependant on distingue parfois encore, sur certaines cellules, un fin réseau protoplasmique le reliant à la périphérie. D'ailleurs le noyau lui-même est parfois mal coloré, et tend à s'éclaircir.

Sur d'autres cellules, toute la partie qui borde la lumière du tube est en état de désintégration granuleuse. Les cellules voisines fusionnent entre elles, et forment une masse grenue, qui tombe dans la cavité, ne laissant plus, contre la membrane propre, qu'une mince bordure protoplasmique. Cette masse grenue, mal colorée, renferme assez souvent quelques noyaux encore bien distincts. Enfin la bordure basale peut elle-même avoir disparu.

Ces altérations s'observent également dans les branches ascendantes, et même dans les tubes collecteurs. L'épithélium de ces derniers tend à se fragmenter; çà et là, les noyaux ont disparu. Ailleurs, les cellules sont gonflées au point d'effacer la lumière du tube. Enfin un certain nombre des tubes collecteurs, dont l'épithélium est intact, contiennent des masses granuleuses, évidemment venues de plus haut.

D'une manière générale, les lésions sont plus accusées dans les tubes contournés que dans les tubes collecteurs : encore bon nombre des premiers sont-ils intacts. Enfin, ici encore, les lésions sont distribuées par petites zones, comme à la suite des injections de bile.

Nous n'avons pas trouvé de différence appréciable entre l'action du taurocholate et celle du glycocholate. Il n'était pas indifférent de le constater, car la bile de l'homme renferme trois fois plus du premier que du second. Le glycocholate, peut-être plus irritant que l'autre localement, ne nous a pas paru léser plus fortement le rein : il est vrai que nous l'avons employé en solution plus diluée. Nous avons cependant observé une fois, à la suite d'injections de glycocholate, une altération un peu particulière des noyaux.

Sur quelques tubes contournés, on trouvait, soit dans l'intérieur des cellules, soit dans la lumière du tube, des figures ovalaires deux ou trois fois grandes comme un noyau normal, et complètement claires

à leur centre, tandis que la périphérie se colorait bien. Nous avons d'abord hésité sur la signification de ces figures, mais nous avons fini par observer toutes les transitions entre elles et certains noyaux normaux de forme et de volume, mais éclaircis à leur centre. Il s'agit donc d'une dégénérescence particulière du noyau, analogue à celle qu'a notée Werner dans quelques cas.

Le résultat de nos expériences nous impose cette conclusion, que les sels biliaires sont plus nocifs pour l'épithélium rénal que la bili-

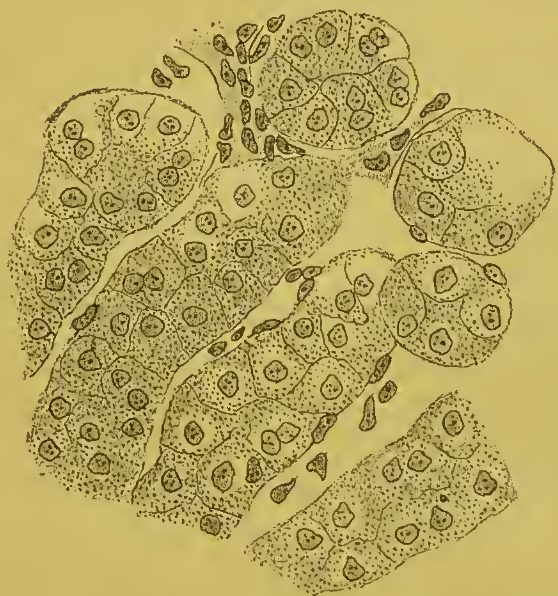


Fig. 1. — *Lapin.* Injections intra-veineuses de taurocholate de soude. Éclaircissement des cellules des tubes contournés, soit total, soit localisé autour du noyau.
(Fixation par le sublimé, picro-carmin et carmin à l'alun.)

rubine. C'est ce qu'avait pressenti Möbius : il attribuait déjà à l'action des sels biliaires la dégénérescence des épithéliums qu'il avait observée dans les reins ictériques.

Nous avons injecté ces sels à dose quatre ou cinq fois plus forte que la bilirubine. Or leur proportion normale, dans la bile, est infiniment supérieure à celle de la matière colorante. Suivant les auteurs, elle est évaluée de 2 à 12 p. 100, tandis que celle de la bilirubine ne dépasse pas 0,3 p. 100 (1). Si l'on admet, avec Beaunis, que la

(1) Aussi de Bruin, tout en admettant que la bilirubine est plus toxique que les sels biliaires, reconnaît que la toxicité de la bile est due surtout à ces derniers.

quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures atteint 1 kilogr., il devrait, théoriquement, y avoir résorption de 20 à 120 gr. de sels biliaires, dans l'ictère, et l'on comprendrait difficilement que l'épithélium rénal ne fût pas, en peu de temps, totalement détruit. Le fait s'explique, cependant, de la manière suivante :

1° D'abord tout le monde reconnaît que le passage des sels biliaires dans le sang est très rare dans l'ictère simple (Gorup-Besanez, Hoppe-Seyler, Neubauer, Hallopeau, Bernheim, Labadie-Lagrave, etc.). Si certains auteurs les y ont trouvés, c'est toujours en très faible quantité ;

2° Même dans les ictères par rétention les plus prononcés, les sels biliaires peuvent manquer dans le sang (Salkowski), et, même dans ceux qui s'accompagnent d'accidents graves, ils ne sont jamais en grande abondance dans ce milieu (Straus). Il n'en passe pas plus de 0,34 centigr. dans le sang, chez l'homme, en vingt-quatre heures (Bischoff, Hoppe-Seyler). Les jours suivants, la proportion des sels dans la bile diminue très rapidement. De 2 p. 100, elle peut tomber à 0,275 p. 100, comme dans un cas de Yeo et Herroun, voire à 0,04 p. 100 (Hanot), et cela alors même que la production du pigment persiste (Stadelmann).

Aussi ce n'est que dans les premiers jours de l'ictère que les sels biliaires existent dans l'urine à l'état de décigrammes. Déjà au bout de peu de jours, ils diminuent dans l'urine (W. Legg, Cahen, Fr. Müller), et finalement n'existent plus qu'à l'état de traces (Von Noorden). Mackay ne les a trouvés que pendant les six premiers jours qui suivent la ligature du cholédoque.

On comprend ainsi comment des ictères par rétention peuvent se prolonger des mois et même des années sans amener la mort du malade. Hertz vit guérir un ictère par rétention au bout de trois ans, Murchison au bout de six ans, Van Swieten au bout de onze ans ! Au point de vue plus spécial qui nous occupe, M. le professeur Jaccoud montrait, il y a dix ans, à propos d'un malade ictérique depuis un an et demi, qu'il n'existait chez lui aucun signe d'affection rénale, et concluait que l'albuminurie (c'est-à-dire la néphrite) n'est point une conséquence normale de l'ictère chronique.

Or, si l'action nocive de la bile sur le rein était due à la bilirubine, l'épithélium rénal devrait être complètement détruit dans les cas de

ce genre, puisque la persistance de l'ictère atteste la persistance de la production du pigment.

Il est vrai que M. le professeur Bouchard, qui considère la bilirubine comme très toxique, explique son innocuité relative, dans les cas d'ictère chronique, par la lenteur de l'imprégnation, qui donne au pigment le temps nécessaire à sa fixation sur les fibres du tissu conjonctif, et préserve ainsi les éléments nobles.

Si l'on admet, au contraire, que les sels biliaires représentent l'élément le plus nocif pour cet épithélium, l'intégrité relative de celui-ci dans les ictères chroniques s'explique tout naturellement par la rapide et très notable diminution dans la production des sels biliaires (1).

Pour terminer cette étude analytique de l'influence de l'ictère sur l'état des reins, il nous resterait à examiner l'action qu'exercent sur ces organes un certain nombre de produits anormaux qui s'éliminent par les reins dans les ictères chroniques. La taurine, produit de dédoublement de l'acide taurocholique, s'observe fréquemment dans l'urine ictérique : même, d'après Engel, on n'observerait jamais de taurocholate, mais seulement de la taurine. Le péristaltisme intestinal n'étant plus favorisé par l'action de la bile, et l'action antiseptique des acides biliaires ne trouvant plus à s'exercer dans l'intestin, au cours de l'ictère par rétention, les putréfactions intestinales augmentent, et les acides sulfoconjugués deviennent plus abondants dans l'urine (Brieger, Bouchard, Pott, Biernacki, Kravkoff). Il en est de même de la potasse, par suite de la désintégration cellulaire due

(1) Outre l'influence directe des sels biliaires sur le rein, il y aurait lieu de tenir compte de l'action indirecte qu'ils peuvent exercer sur cet organe, en produisant l'hémoglobinurie (ou plutôt la parhémoglobinurie, d'après Kobert). A part l'obstruction des tubes par des bouchons d'hémoglobine, on ne peut guère s'appuyer, pour déterminer cette action, sur les lésions rénales observées dans l'hémoglobinurie expérimentale, consécutive à la transfusion (Ponfick, Parmentier) ou à l'intoxication par le chlorate de potasse, l'iode ou la glycérine (Lebedeff) : ces lésions peuvent dépendre de la cause même de l'hémoglobinurie aussi bien que de celle-ci. De même, les lésions rénales observées chez l'homme dans les quelques autopsies d'hémoglobinurie paroxystique qui sont connues dans la science sont d'une interprétation contestable, en l'absence de notions exactes sur la pathogénie de cette hémoglobinurie. Mais Litten a pu, par injections intra-veineuses d'hémoglobine, produire des lésions étendues de l'épithélium des tubes contournés, lésions sur la nature desquelles il ne donne malheureusement aucun détail.

à l'action des sels biliaires (Bouchard); de l'acide urique (Jacobs, von Noorden, Pott, Kravkoff), de l'acide oxalique (Schultzen, Fürbringer). La peptone apparaît dans l'urine. En revanche, l'urée diminue pendant les périodes de début et d'état de tout ictère, même le plus bénin (Chauffard). Enfin la cholestérine, les graisses, augmentent dans le sang. MM. Chabrié et Dissart ont montré que la ligature du cholédoque, ou l'injection de bile dans le péritoine, sont suivies de lipurie.

Mais l'apparition ou l'augmentation de ces différents principes dans l'urine n'est pas propre à l'ictère : on les retrouve dans certaines affections du foie, sans ictère. Nous aurons donc l'occasion d'y revenir ultérieurement, et d'étudier leur action en détail.

CHAPITRE III

État anatomique des reins dans les affections hépatiques sans ictère.

§ 1. — **Clinique.** — Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction de ce travail, la question de l'état des reins, dans les affections hépatiques sans ictère, est à peine ébauchée, et l'on ne peut recueillir sur ce sujet que des documents fort restreints. Dans la grande majorité des observations, il n'est pas fait mention de l'état des reins. On signale quelquefois la présence ou l'absence de l'albuminurie ; plus rarement, on dit un mot de l'état macroscopique des reins. Quant à leur examen histologique, il n'est pratiqué qu'exceptionnellement, et presque uniquement dans les cas où il existait, à l'œil nu, des altérations appréciables.

Mais la difficulté n'est pas seulement là. Alors même que l'examen histologique a été fait, il est rare qu'on ait affaire à un cas simple. Souvent c'est une affection intercurrente qui a amené la mort, et qui peut être rendue responsable des altérations rénales. Ou bien le malade a souffert plus ou moins longtemps auparavant d'une affection qui peut avoir déterminé une lésion rénale restée latente. Enfin, alors même qu'on a éliminé toutes ces causes d'erreur, il faut encore pouvoir établir que la lésion du foie n'est pas la conséquence de la lésion du rein, ou, ce qui est plus fréquent, que les deux affections ne sont pas le résultat d'une cause commune.

On conçoit que les observations satisfaisant à tous ces desiderata soient peu nombreuses. On peut même dire qu'il n'en existe peut-être aucune où la subordination des altérations rénales à l'affection hépatique soit rigoureusement démontrée. Quoi qu'il en soit, nous avons réuni un certain nombre de cas où des malades, morts d'affections hépatiques, sans ictère, et sans aucune complication, ont présenté des lésions rénales. Ces cas ont trait soit à la cirrhose atrophique, soit au cancer du foie.

Nous les avons recueillis surtout dans les *Bulletins de la Société anatomique* de ces dix dernières années, et dans le traité de MM. Hanot et Gilbert (en ce qui concerne le cancer). Nous y avons ajouté quelques cas personnels.

Une triple question se pose. Quelle est la fréquence des altérations rénales dans les maladies du foie ? Quelle est leur nature ? Quel est le lien qui les rattache à l'affection hépatique ?

1° **Fréquence des altérations rénales.** — Nous avions espéré résoudre la première question en relevant toutes les observations de cirrhose et de cancer du foie où les reins avaient été l'objet d'un examen histologique, et en déterminant la proportion des cas où ces organes avaient été trouvés malades. Cette recherche est restée infructueuse. Elle nous eût conduit à admettre que les reins sont constamment lésés, car les auteurs ne font mention de l'état histologique de ces viscères que lorsqu'ils y ont trouvé des altérations. En réalité, l'absence d'examen détaillé des reins, dans la grande majorité des observations, ne permet pas de déterminer la fréquence de leurs lésions. Si nous nous en rapportions à nos observations personnelles, nous serions disposé à admettre que ces lésions sont presque la règle, car, dans tous les cas que nous avons examinés, nous avons trouvé quelques lésions rénales, généralement peu accusées il est vrai. Mais, en réalité, nos observations sont trop peu nombreuses pour nous permettre de trancher la question. Nous citerons cependant l'opinion de M. Gaucher, qui considère la néphrite comme fréquente au cours de la cirrhose du foie.

2° **Leur nature** : *a*) Dans la cirrhose atrophique. — Dès 1854, Becquerel et Rodier ont signalé la fréquence du mal de Bright chez les cirrhotiques. Dickinson, sur cinquante cas de cirrhose, trouve huit fois le rein granuleux. D'après Charcot, la forme atrophique du mal de Bright coexiste assez fréquemment avec la cirrhose. Tel est aussi l'avis de Stadelmann, et de M. Labadie-Lagrave. C'est, en effet, l'altération rénale qui se retrouve le plus souvent dans les cas que nous avons pu relever.

Après la néphrite interstitielle, la lésion le plus fréquemment observée est la congestion du rein. Elle est signalée dans bon nombre d'observations.

Enfin, dans bien des cas de cirrhose, « il peut se produire une légère dégénérescence des épithéliums rénaux » (Liebermeister). C'est généralement de la dégénérescence graisseuse qu'il s'agit.

Nous avons examiné les reins dans trois cas de cirrhose atrophique. Chaque fois, nous avons trouvé un léger degré de néphrite interstitielle. C'est même, dans un cas, la seule altération que nous ayons pu noter. Dans les deux autres, il s'y joignait des lésions épithéliales. Les cellules des tubes contournés étaient en voie de désintégration granuleuse ; à côté de cette altération prédominante, on trouvait un peu de dégénérescence graisseuse. La plupart des cellules des tubes contournés étaient atteintes, chez un des malades ; chez l'autre, quelques-unes seulement. Les tubes collecteurs étaient sains. Ils contenaient quelques cylindres hyalins ou granulo-graisseux.

b) Dans les tumeurs du foie. — La lésion rénale le plus fréquemment signalée dans le cancer du foie est la dégénérescence graisseuse. Vient ensuite la néphrite interstitielle, qui est généralement peu accusée. Enfin la dégénérescence amyloïde a été observée dans quelques cas.

Dans *l'adénome*, qui réunit les caractères du cancer et de la cirrhose, la lésion rénale de beaucoup la plus fréquente est la congestion. En revanche, la dégénérescence graisseuse et la néphrite interstitielle ne sont signalées que beaucoup plus rarement. Mais cette affection s'accompagne presque toujours d'ictère, de sorte que la plupart des observations rapportées par les auteurs se placent en dehors de notre cadre.

Dans deux cas d'angiome, MM. Hanot et Gilbert signalent une congestion très vive des reins. Ces organes étaient même, dans un de ces cas, turgides, cyaniques, et parsemés d'infarctus.

Nous n'avons trouvé aucune observation de kyste hydatique du foie où l'état des reins ait fait l'objet d'un examen spécial. Quant aux abcès du foie, leur nature infectieuse enlève d'avance toute valeur aux lésions que l'on pourrait observer.

Nous avons examiné l'état des reins dans trois cas de cancer primitif du foie. Chaque fois, nous avons trouvé quelques lésions de néphrite interstitielle (transformation fibreuse d'un certain nombre de glomérules, épaississement de la paroi des artères). L'épithélium des tubes contournés nous a montré la même désintégration granuleuse que dans nos cas de cirrhose : seulement cette altération se bor-

nait généralement à un petit nombre de tubes. Une seule fois, il existait, en outre, de la dégénérescence graisseuse.

Dans un cas d'adénome hépatique, nous avons observé une désintégration granuleuse presque généralisée de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes. Sur quelques tubes collecteurs, les cellules paraissaient fusionnées, et avaient perdu leur noyau. Enfin quelques glomérules étaient fibreux.

Dans un autre cas d'adénome du foie, nous avons trouvé des lésions

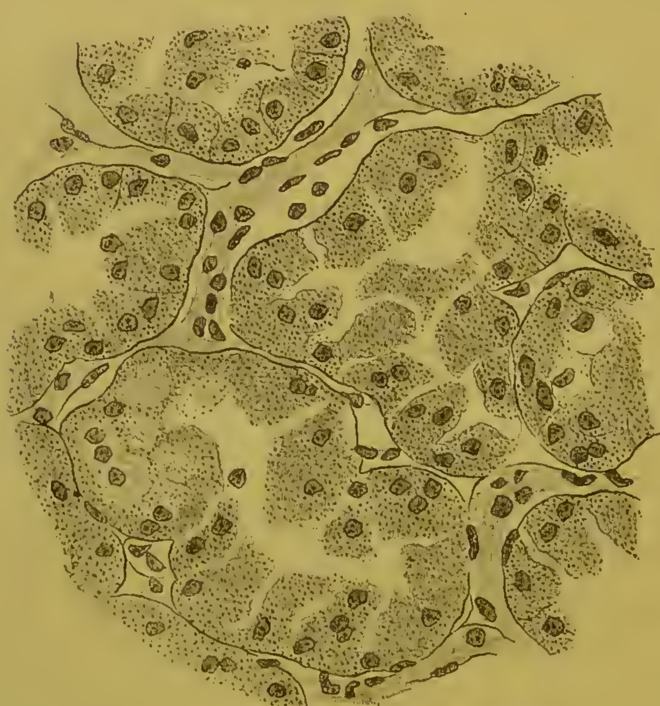


Fig. 2. — Rein, dans un cas d'adénome du foie.
Désintégration granuleuse de l'épithélium des tubes contournés. Çà et là, disparition du noyau.
(Fixation par le sublimé, picro-carmin et carmin à l'alun.)

rénales très analogues à celles du cas précédent. Ici encore, l'épithélium d'un certain nombre de tubes contournés était désagrégé, fixait mal les réactifs, et se montrait même en voie d'éclaircissement sur quelques points. Çà et là, les noyaux avaient disparu. Quelques cellules étaient atteintes de dégénérescence graisseuse. Les deux substances étaient le siège d'une congestion très marquée. Plusieurs artères présentaient une paroi très épaissie, et leur lumière était obs-

truée par un thrombus hyalin. Quelques glomérules se montraient en voie de transformation fibreuse.

3° **Leur pathogénie**. — En ce qui concerne la néphrite interstitielle qui s'observe au cours de la cirrhose hépatique, les auteurs sont unanimes à admettre qu'il n'y a pas subordination de l'une de ces lésions à l'autre, mais que toutes deux dépendent d'une même cause, l'alcoolisme. Cependant, d'après M. Lancereaux, l'alcoolisme ne déterminerait pas la sclérose, mais la stéatose rénale. Quoi qu'il en soit, on comprend difficilement « comment l'affection hépatique, dont la durée est, en général, courte, peut provoquer une lésion rénale qui demande des années pour aboutir et devenir apparente. A moins de supposer, ce qui est fort possible, que le foie est lui-même depuis longtemps malade et altéré, avant d'arriver à la période où apparaissent l'ascite et les symptômes graves de l'atrophie hépatique » (Lécorché et Talamon).

En tout cas, cette hypothèse fût-elle admissible pour la néphrite interstitielle qui accompagne la cirrhose, qu'elle ne le serait plus pour celle qui s'observe dans le cancer du foie. L'évolution toujours rapide de cette dernière affection ne permet pas de lui attribuer une lésion rénale de cette nature. Cette néphrite interstitielle, généralement peu accusée, s'explique sans doute suffisamment par l'âge avancé des malades.

La congestion du rein qui accompagne la cirrhose hépatique est généralement considérée comme la conséquence indirecte de cette dernière, et attribuée à l'ascite, qui gêne la circulation rénale en comprimant la veine cave. Cette congestion passive cède à l'évacuation du liquide ascitique. Mais, à son tour, cette évacuation, lorsqu'elle est rapide et complète, peut amener, par décompression brusque, une congestion active de l'organe, ainsi que l'a signalé M. Rendu.

La dégénérescence graisseuse du rein, qui s'observe quelquefois chez les cirrhotiques, est rattachée par M. Lancereaux à l'alcoolisme. Quant à celle des cancéreux, elle paraît devoir être attribuée beaucoup plutôt à la cachexie cancéreuse qu'à l'affection hépatique elle-même. Elle accompagne, en effet, les cancers viscéraux quel que soit leur siège, et ne semble pas plus fréquente dans ceux du foie. Cette observation s'applique également à la dégénérescence amyloïde.

Comme on le voit, dans l'interprétation des lésions rénales qui accompagnent les affections du foie, les auteurs invoquent toujours soit une concomitance, soit une influence indirecte de la lésion du foie sur celle du rein.

Bien peu paraissent songer à une influence directe. Pourtant, ainsi que nous l'avons vu, M. Bouchard l'admet. Après lui, M. Huchard reconnaît que, « lorsque la cellule hépatique ne remplit plus qu'imparfaitement ses fonctions, le passage incessant de substances toxiques et irritantes enflamme le rein, et les urines se chargent d'albumine ». Suivant M. Rendu, « lorsque le foie est malade, le rein ne tarde pas, en général, à subir les effets de toutes les substances irritantes qu'il est chargé d'éliminer, et il en résulte une néphrite congestive ». La congestion rénale est, en effet, difficile à expliquer autrement, lorsqu'il n'existe pas d'ascite. Mais les autres altérations des reins ne peuvent-elles reconnaître la même pathogénie ? Le passage prolongé de matériaux toxiques ne peut-il amener la dégénérescence granulo-graisseuse ? Enfin, en ce qui concerne la pathogénie de la néphrite interstitielle qui accompagne la cirrhose, comment ne songerait-on pas à la rapprocher de la néphrite interstitielle des goutteux, lorsqu'on sait quelle abondante élimination d'urates se produit au cours de la cirrhose?

Ainsi que nous l'avons vu au début de cette étude, H. Mollière admet que certaines lésions des reins peuvent être dues à l'insuffisance hépatique. Voici ses conclusions :

« 1° On peut observer des néphrites aiguës et chroniques dans le cours des maladies du foie, mais la néphrite aiguë paraît être de beaucoup la plus rare ;

« 2° Elles ont vraisemblablement pour cause l'action irritante des produits toxiques du sang, qui, n'étant plus arrêtés et détruits par le foie, traversent nécessairement les reins;

« 3° Il est possible d'expliquer rationnellement par un mécanisme dépendant de lésions partielles du foie la genèse de véritables maladies de Bright en dehors de toute autre donnée étiologique, et sur ce point l'attention doit être fixée désormais. »

Sans doute, nous le répétons, il n'est guère possible, en clinique, d'apporter des observations établissant d'une manière absolument démonstrative la subordination des lésions rénales à l'affection du foie. Pourtant, dans quelques-unes, on ne trouve vraiment, malgré un

interrogatoire et un examen minutieux des malades, aucune autre cause aux altérations du rein que l'insuffisance hépatique. Témoin le cas de la malade qui fait le sujet de notre seconde observation d'adénome. Cette femme, âgée de trente ans, ne présentait aucun antécédent pathologique appréciable. Elle ne paraissait pas éthylique. Son affection hépatique évolue en trois mois, et elle succombe sans complication infectieuse. L'autopsie montre un foie totalement envahi par l'adénome, et des reins volumineux, atteints de lésions vasculaires et épithéliales. N'est-il pas rationnel de rattacher ces lésions rénales à la désorganisation rapide et complète du parenchyme hépatique ? Évidemment, si des observations de ce genre se multipliaient, elles suffiraient à entraîner la conviction : malheureusement, il est rare de rencontrer des cas où les données étiologiques soient aussi simples.

En l'absence d'une démonstration clinique suffisante, nous nous sommes adressé à l'expérimentation. Ici, nous avons eu recours à différents procédés. Nous avons d'abord cherché à produire, chez l'animal, l'insuffisance hépatique, pour examiner ensuite l'état des reins. Puis, dans une autre série d'expériences, nous avons pratiqué des injections répétées, soit d'urine provenant de malades atteints de diverses affections du foie, soit des substances anormales (comme quantité ou comme qualité) que l'on trouve dans l'urine des hépatiques.

§ 2. — Expérimentation.

1° **Insuffisance hépatique expérimentale.** — Pour réaliser expérimentalement l'insuffisance hépatique, on peut mettre en œuvre différents procédés, que nous allons successivement passer en revue.

a) Extirpation et résection du foie. — Les premiers essais d'extirpation du foie paraissent dus à Kunde, qui opéra sur la grenouille. Il fut suivi par Moleschott, qui obtint jusqu'à trois semaines de survie, puis par John Müller et Marcuse. Stern, Naunyn et Minkowski répétèrent l'expérience sur des oiseaux, mais aucun de ces animaux ne survécut plus de vingt-quatre heures. Si l'on opère sur des animaux d'ordre plus élevé, tels que le chien (Schröder), la survie est encore moins longue. Aussi les expérimentateurs qui suivirent se contentèrent de réséquer des portions plus ou moins étendues du foie.

C'est ce que fit Ponfick chez le lapin. Il montra que cet animal peut survivre à l'extirpation des trois quarts du foie, à condition que cette extirpation soit pratiquée en plusieurs séances. Corona pratiqua, de même, l'ablation partielle du foie chez le chien. Enfin, tout dernièrement, von Meister a montré qu'on peut extirper jusqu'aux sept huitièmes du foie,chez le chien, sans amener la mort de l'animal. Mais aucun de ces auteurs ne s'est occupé spécialement de l'état des reins à la suite de l'opération.

Nous ne pouvions avoir recours à l'extirpation totale du foie, chez la grenouille ou chez l'oiseau, parce que, chez la première, la structure du rein est par trop différente de celle du rein de l'homme, et, chez le second, l'existence d'une circulation porto-rénale, par l'anastomose de Jacobson,établit entre le rein et le foie des rapports un peu particuliers. Nous nous sommes donc contenté de la résection du foie, espérant ainsi déterminer un certain degré d'insuffisance fonctionnelle de l'organe. Masini a montré, en effet, qu'après destruction des deux tiers du foie le sérum sanguin détruit rapidement les hématies, fait déjà constaté par Maragliano dans l'atrophie hépatique. Von Meister a observé, dans les mêmes conditions, une diminution considérable, non seulement de l'urée, mais du rapport de celle-ci à l'azote total.

Chez neuf lapins, nous avons enlevé, en une seule séance, des portions de foie dont le poids variait entre 15 et 30 grammes (c'est-à-dire le quart ou la moitié du foie).

Quatre de nos animaux succombèrent au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. Un cinquième, trouvé mourant le lendemain de l'opération, fut tué par hémorrhagie, et l'on injecta 20 centim. cubes de son sang défibriné dans les veines d'un nouveau lapin, dont la température, au bout d'une demi-heure, s'éleva de 39°,4 à 40°,2. (Cet effet ne se produit pas avec le sang défibriné normal.) L'animal se rétablit cependant.

Des quatre autres lapins, deux survécurent huit et dix jours ; les deux autres se remirent complètement. Fait intéressant : chez ces deux derniers, la ligature s'était détachée au bout de quelques instants.

Dans aucun cas, l'examen des reins ne nous montra d'altération. Quelques-uns étaient seulement un peu congestionnés. Ce résultat semblerait prouver, à première vue, que l'insuffisance partielle du

foie n'exerce aucune influence sur le rein. Mais, avant d'admettre cette interprétation, il n'est pas inutile d'étudier ce que devient le foie, à la suite de l'excision d'un ou de plusieurs de ses lobes. On constate ainsi que cet organe possède une remarquable aptitude à la régénération. Ce fait de la régénération du tissu hépatique à la suite des pertes de substance a été observé par un grand nombre d'auteurs, mais la question du mécanisme de cette régénération a été diversement résolue. On peut résumer ainsi les opinions qui ont été émises à ce sujet :

1° Pour certains auteurs, il n'y aurait pas régénération des cellules hépatiques, mais seulement prolifération du tissu conjonctif (Joseph, Mayer, Frölich, Uwersky, Hofmeier, Pisenti). M. Terrillon admet que la cicatrice est due à la prolifération de l'endothélium péritonéal.

2° La régénération se fait aux dépens des leucocytes, qui se transforment en cellules hépatiques et vaso-formatives (Colucci).

3° C'est la prolifération de l'épithélium biliaire qui amène la régénération du parenchyme hépatique (Griffini).

4° Cette régénération est due à la prolifération des cellules hépatiques elles-mêmes. Ce fait, qui n'est plus guère contesté aujourd'hui, a été entrevu par Waldeyer et Severi, puis affirmé par Holm, Hüttenbrenner, Tillmanns, Thiersch, Klob, Böttcher, Tizzoni, Corona, et surtout par Ponfick.

5° D'après Petrone et Podwyssozki, la régénération se fait par prolifération des cellules hépatiques et de l'épithélium biliaire, prolifération prédominante dans les unes ou dans l'autre, suivant l'espèce animale.

Tout dernièrement, von Meister a montré qu'il n'y a pas formation de nouveaux lobules, mais seulement hypertrophie des lobules anciens, par hyperplasie cellulaire. Ces lobules arrivent ainsi à acquérir trois ou quatre fois les dimensions d'un lobule normal. Grâce à ce processus, après l'ablation des sept huitièmes du foie, le huitième restant peut, en l'espace de deux mois environ, arriver par son hypertrophie à rétablir le poids normal de l'organe.

Cette remarquable aptitude de régénération a été également observée chez l'homme, et c'est grâce à elle qu'on a pu réséquer des fragments de foie plus ou moins étendus, dans des cas de kyste hydatique surtout. D'ailleurs elle n'attend même pas l'intervention chirur-

gicale pour se manifester. Dürig, dans dix-sept cas de kyste hydatique, a constaté une hypertrophie compensatrice du foie, se produisant non seulement dans le lobe atteint, mais encore, et même surtout, dans les autres lobes. Ponfick a fait des constatations analogues. C'est du reste là un processus général, qui ne s'observe pas seulement en cas de traumatisme ou de tumeur. Brodowski, M. Hanot, l'ont constaté dans la cirrhose. De même, l'atrophie d'un lobe du foie, consécutive à la ligature de son canal excréteur, s'accompagne d'une hypertrophie du reste de l'organe (Nasse). Or, ce processus anatomique compensateur se double évidemment d'un processus physiologique similaire. On comprend ainsi comment des lésions même très étendues du foie permettent cependant la survie, et c'est peut-être ce qui explique que leur retentissement sur le rein ne soit pas plus accusé. Voilà pourquoi nous avons cru devoir insister un peu sur ce point. Si ce processus de régénération n'a rien de particulier au foie, il paraît s'exercer dans cet organe avec une activité toute spéciale.

b) Ligature de l'artère hépatique. — Cette opération difficile a d'abord été pratiquée par Malpighi, puis par Simon (de Metz) sur le pigeon, par Kottmeïer, Röhrig, Schiff et Betz, Cohnheim et Litten, Stolnikow, de Dominicis, Arthaud et Butte, Zillessen. Elle ne permet généralement qu'une survie très courte, de moins de vingt-quatre heures. Aussi n'eût-elle pas pu nous fournir de résultats, au point de vue spécial qui nous occupe, et ne la signalons-nous que pour mémoire, comme manière de produire l'insuffisance hépatique (il se produit une nécrose rapide du parenchyme).

Küthe lia le tronc cœliaque, chez le lapin. Slosse, Contejean, ont pratiqué, chez le chien, la ligature des trois artères de l'intestin (la cœliaque et les deux mésentériques). Mais cette opération retentit sur trop d'organes, et, par suite, ses résultats sont trop complexes, pour qu'il nous fût possible de l'utiliser. D'ailleurs, elle aussi ne permet qu'une survie de quelques heures.

Enfin Bonome fit l'extirpation du ganglion cœliaque. D'après lui, cette opération agirait en diminuant la pression dans l'artère hépatique, et équivaudrait ainsi à une ligature incomplète de cette artère. L'état des reins ne fut pas examiné.

Nous ne signalons que pour mémoire la ligature de la veine cave inférieure au-dessus du foie, faite par Picard et Röhrig.

c) Ligature de la veine porte. — La ligature brusque de la veine porte (Cl. Bernard, Moss, Ludwig et Thiry, Schiff, Chassagne, Béclard, Tappeiner, Roger) est passible de la même objection que celle de l'artère hépatique : en quelques heures au plus, elle amène la mort au milieu de phénomènes de coma. En revanche, si, à l'exemple d'Oré, de Cl. Bernard, de Notkin, de Solowieff, on pratique la ligature *lente* du vaisseau, en l'entourant d'un fil dont on laisse passer les chefs par la plaie abdominale, de façon à pouvoir le serrer un peu plus tous les jours, l'animal survit. Mais, du même coup, le but de l'opération est manqué, en ce sens que l'insuffisance hépatique ne se produit pas. La lenteur avec laquelle s'effectue la thrombose de la veine permet le développement d'une circulation collatérale suffisante (1) (Cl. Bernard, Schiff), analogue à celle qui se forme chez l'homme, dans certains cas de cirrhose. Andral, Gintrac, Frerichs, Alexander, Leyden, ont ainsi observé la persistance du fonctionnement du foie à la suite de la thrombose de la veine porte chez l'homme.

Nous avons pratiqué sur un chien la ligature lente de la veine porte. Il a survécu sans présenter aucun phénomène morbide.

d) Injections dans la veine porte. — Nous avons alors essayé de produire par embolie l'obstruction de la plupart des rameaux de la veine porte. Pour cela, nous avons injecté à un lapin, dans une branche afférente de cette veine, un centimètre cube de poudre de charbon en suspension dans l'eau. L'animal a survécu sans présenter aucun phénomène pathologique. Chez un autre lapin, nous avons fait une injection semblable à la dose de trois centimètres cubes : l'animal est mort le lendemain, et ses reins ne nous ont offert d'autre altération qu'une congestion assez marquée.

Chez deux autres lapins, nous avons injecté dans la veine porte deux centimètres cubes de poudre de lycopode en suspension dans l'eau.

(1) Il se produit de nombreuses et larges anastomoses entre la veine porte et les veines sus-hépatiques. Or « la circulation du foie », dit Cl. Bernard, « est telle qu'il y a une sorte de flux et de reflux oscillatoire perpétuel entre le sang de la veine porte et celui des veines sus-hépatiques. De sorte que, la veine porte étant oblitérée, le sang peut parfaitement entrer dans le foie par les veines sus-hépatiques. On comprend que les matières absorbées dans l'intestin arrivent toujours au foie directement ou indirectement, et peuvent y subir les changements ou la concentration qu'elles y doivent éprouver ».

Ils sont morts au bout de vingt-quatre et trente-six heures. Le foie présentait, dans les deux cas, une ectasie capillaire très marquée, avec dégénérescence d'un grand nombre de cellules hépatiques. Nous n'y avons pas trouvé les pseudo-tubercules décrits par M. Hipp. Martin à la suite de l'injection de lycopode dans les vaisseaux. Quant aux reins, à part un certain degré de congestion, ils étaient absolument sains.

Nous ne faisons que signaler ici les injections de substances irritantes (telles que l'alcool) pratiquées dans la veine porte par différents auteurs. Elles ont été faites dans le but d'étudier l'état du foie, et les reins n'ont pas été examinés. D'ailleurs, l'examen eût-il été fait, nous n'aurions pu en utiliser les résultats, car il eût fallu faire la part de l'action de l'alcool lui-même. M. Charrin, à la suite d'injections de « cadavres bactériens », soit dans le cholédoque, soit dans le tronc porte, a observé des altérations rénales. « Les épithéliums, au niveau des tubes contournés surtout, étaient déformés, granuleux, abrasés par leurs sommets, soudés par leurs côtés ; la lumière des canaux contenait quelques cylindres. » Mais, dans la pathogénie de ces lésions, comment faire la part de ce qui revient à l'action des toxines microbiennes, et de ce qui revient à la suppression des fonctions du foie ?

e) Fistule porto-cave. — En 1877, von Eck pratiqua l'abouchement de la veine porte dans la veine cave, par une anastomose longitudinale. Il se proposait de remédier ainsi à l'ascite qu'entretient un obstacle persistant à la circulation porte. Six de ses chiens moururent au bout de deux à sept jours ; un seul survécut (il fut perdu de vue au bout de deux mois et demi).

Stolnikow pratiqua à son tour l'opération, en liant ensuite le bout supérieur de la veine porte, de façon à soustraire complètement le sang porte à l'action du foie. Ses animaux survécurent jusqu'à vingt jours.

Enfin, récemment, Massen et Pavlow pratiquèrent l'opération sur une soixantaine de chiens, dont quelques-uns survécurent un mois et demi. Certains d'entre eux subirent, en outre, l'extirpation de la plus grande partie du foie, ou la ligature de l'artère hépatique, mais ceux-là succombèrent au bout de quelques heures. L'examen anatomo-pathologique, pratiqué par Uskow, donna les résultats suivants :

A la suite de l'opération, le foie s'atrophie. Tantôt il s'agit d'une

atrophie simple, tantôt il s'y joint une dégénérescence graisseuse plus ou moins accusée. Quant aux reins, leurs épithéliums sont atteints de tuméfaction trouble. Suivant les cas, cette altération s'étend à tout l'organe, ou se borne à certaines de ses parties. Parfois, enfin, tous les tubes se montrent remplis de petites boules hyalines.

Pour expliquer ces lésions rénales, les auteurs font deux hypothèses : ou bien elles résultent de la stase sanguine qui se produit dans la veine rénale à la suite de l'opération, ou bien le parenchyme du rein se trouve irrité par les produits de désassimilation accumulés en excès dans le sang. Afin de déterminer laquelle de ces deux hypothèses était la vraie, Pavlow pratiqua la fistule d'Eck, puis, au lieu de lier le bout supérieur de la veine porte, il lia celui de la veine cave. La stase rénale se trouvait ainsi considérablement augmentée, tandis que l'action du foie persistait. Les animaux survécurent près d'un an, et ne présentèrent aucune altération rénale. C'est donc bien à la suppression de l'action du foie qu'étaient dues les lésions du rein dans les expériences primitives. Or, à la suite de l'opération, Hahn et Nencki constatèrent une forte proportion de carbamate d'ammoniaque dans l'urine : c'est à une intoxication par ce sel qu'ils attribuent les phénomènes observés, et, par suite, les lésions rénales. Nous verrons ultérieurement s'il y a lieu d'admettre cette dernière partie de l'interprétation.

Depuis lors, Queirolo, puis M. Lépine, ont pratiqué de nouveau la fistule d'Eck, mais sans étudier l'état des reins (1).

Schrader, dans le laboratoire de Naunyn, essaya d'aboucher directement la veine porte avec la veine rénale, sans obtenir de résultats satisfaisants.

2° **Injections d'urines de cirrhose et de cancer du foie.** — Chez huit lapins, nous avons pratiqué, dans la veine de l'oreille, des injections

(1) Il est curieux de noter que la fistule porto-cave peut se trouver naturellement réalisée chez l'homme. « Il y a », dit Cl. Bernard, « des cas d'anomalie observés chez l'homme, dans lesquels la veine porte allait se jeter dans la veine cave, sans traverser le foie. » Béclard rapporte un cas de ce genre, dû à Abernethy. Des faits semblables ont été constatés chez les animaux, et Cl. Bernard en décrit un. Mais on ne saurait assimiler, au point de vue des conséquences, une disposition congénitale à la même disposition réalisée artificiellement. Ce que nous avons dit de la ligature de la veine porte montre bien l'importance capitale du plus ou moins de lenteur avec laquelle se trouve créée une même anomalie circulatoire.

répétées d'urine provenant de malades atteints soit de cirrhose atrophique, soit de cancer du foie. La toxicité de chacune de ces urines avait été déterminée préalablement, par la méthode de M. le professeur Bouchard. Elle se montra presque toujours sensiblement supérieure à la normale, surtout dans les cas de cirrhose. Dans un de ces cas, la dose toxique fut de 20 c. c. par kilogr. (au lieu de 45).

Nous nous sommes servi, autant que possible, d'urines fraîches, mais, comme la plupart de ces injections ont été pratiquées en été, et que les urines fermentent rapidement en cette saison, nous avons presque toujours ajouté un peu de naphtol β à l'urine, quelque temps avant de la filtrer. M. Roger s'est assuré que la fermentation de l'urine se trouve ainsi prévenue, ou très rapidement arrêtée, et qu'en même temps sa toxicité ne se trouve pas accrue.

Le nombre des injections a varié entre quatre et six, et la quantité totale d'urine injectée entre 40 et 110 c. c.

Un de nos lapins, ayant reçu de l'urine légèrement fermentée, présenta, à l'autopsie, des abcès miliaires du rein. Ce cas étant mis de côté, il nous en reste sept, dans lesquels nous avons trouvé, à part la congestion, qui est constante, trois fois seulement des lésions rénales. Dans ces trois cas, l'urine provenait de cirrhotiques. En revanche, l'urine des malades atteints de cancer du foie n'a jamais produit de lésions rénales (cette urine est d'ailleurs généralement moins toxique que celle des cirrhotiques).

Des trois reins altérés, deux ne nous ont présenté que des lésions très légères : sur quelques tubes contournés, l'épithélium était pâle, et çà et là en voie de désintégration granuleuse. En revanche, sur le troisième rein, provenant du lapin qui avait reçu l'urine la plus toxique, presque tous les tubes contournés et les branches ascendantes étaient atteints. Le protoplasma cellulaire avait perdu son aspect granuleux normal. Il était devenu presque homogène ; les cellules paraissaient fusionnées entre elles et avaient perdu leur noyau. Çà et là, sur une plus ou moins grande longueur, l'épithélium se trouvait détaché, et tombé dans la lumière du tube, sons forme d'un cylindre irrégulier, légèrement granuleux. Sur d'autres tubes, vus en coupe transversale, on ne distinguait plus ni lumière centrale, ni contours cellulaires, ni noyaux : le tout était fondu en une boule, tantôt assez foncée et presque homogène, tantôt plus claire et grenue. Çà et là, enfin, certaines cellules épithéliales présentaient des vacuoles.

Les tubes collecteurs étaient sains. Ils contenaient des cylindres hyalins et des cylindres granuleux.

Le seul fait que, dans quatre cas, ces injections répétées d'urine n'ont amené aucune lésion rénale, suffirait à montrer que les altérations observées dans les trois autres cas dépendent bien des propriétés particulières que possédaient alors les urines. Néanmoins, pour prévenir toute objection, nous avons pratiqué, chez deux lapins, des



FIG. 3. — *Lapin.* — Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose atrophique. Aspect pâle de l'épithélium des tubes contournés, et disparition des noyaux. (Fixation par le sublimé. Éosine et hématéine.)

injections d'urine provenant d'hommes bien portants. Les deux animaux ayant survécu chacun à six injections de 15 centim. cubes, nous les avons sacrifiés, et leurs reins ne nous ont montré aucune autre altération qu'un certain degré de congestion.

Les expériences précédentes établissent que, dans certaines affections hépatiques sans ictère, les urines possèdent une action nocive

pour l'épithélium rénal. Mais, ici, la même question se pose qu'à propos de l'ictère : quels sont les principes nocifs pour le rein ? Pour répondre à cette question, il faut d'abord examiner les modifications que les affections hépatiques font subir à la composition de l'urine, puis, après avoir déterminé les éléments anormaux qu'elle renferme, expérimenter leur action sur l'épithélium rénal.

Or les modifications que les affections du foie impriment à la composition de l'urine (en dehors de l'ictère) proviennent presque toutes de l'entrave apportée à la fonction uréopoiétique de l'organe.

Nous n'avons pas à rappeler ici les arguments qui permettent de considérer le foie comme le lieu principal de la formation de l'urée dans l'organisme. On sait que cette fonction, jadis attribuée au rein par Nysten, Comhaire, Richerand, Hoppe-Seyler, Zalesky, fut rapportée au foie par Fourcroy et Vauquelin, Prévost et Dumas, mais surtout par Meissner. Depuis lors, les travaux de Bouchardat, Gœthgens et Heynsius, Cyon, Murchison, de M. le professeur Brouardel, de Charcot, de Lécorché, de Schröder, etc., enfin, en dernier lieu, de von Meister, ont mis hors de doute ce fait que, si le foie n'est pas l'unique organe où se produise l'urée, il est du moins celui auquel revient la part la plus importante dans la formation de ce corps.

M. Brouardel a montré que l'urée augmente dans l'urine au cours des maladies du foie qui s'accompagnent d'une congestion active de l'organe (Bouchardat a observé jusqu'à 134 gr. d'urée dans un cas d'ictère émotif), et qu'inversement elle diminue, parfois considérablement, dans celles qui entravent plus ou moins son fonctionnement. Les recherches récentes de Darier, Genevoix, Sobolewski, etc., n'ont fait que confirmer cette loi.

Dans la cirrhose atrophique, dans le cancer du foie, l'urée, au lieu de représenter 84 à 87 p. 100 de l'azote total des urines, peut tomber à 70 p. 100 (Gumlich). On l'a même vue disparaître complètement dans certains cas d'atrophie aiguë du foie (Brouardel, Frerichs).

Or l'urée est-elle toxique ? Pour Wilson, elle était très toxique. Ségalas, Zalewsky, admirent également sa toxicité, et Gréhant et Quinquaud déterminèrent des accidents en l'injectant dans le tissu cellulaire. Mais Treitz, l'ayant injectée dans les veines, n'observa aucun symptôme, et Ritter montra que l'injection d'urée pure ne

donne pas d'accidents. M. Cuffer arriva à la même conclusion. Enfin M. Bouchard a montré que l'urée est, en réalité, très peu toxique, puisque la dose mortelle s'élève à 6 gr. 43 par kilogr. Encore la mort résulte-t-elle d'une simple influence physique, par suite de l'augmentation énorme de la densité du sang.

Cependant, dernièrement, Mya a prétendu que l'on pouvait déterminer une véritable néphrite par des injections répétées de fortes doses d'urée. L'albuminurie apparaîtrait au bout de quelques jours, et irait croissant jusqu'à la mort. Le fait présentant un grand intérêt au point de vue qui nous occupe, nous avons cherché à le vérifier.

3° **Injections d'urée.** — Nous avons injecté, en deux fois, dans la veine de l'oreille d'un lapin, 10 centim. cubes d'une solution à parties égales d'eau et d'urée. A la suite de la première injection, l'animal présenta des convulsions passagères. Il succomba le lendemain de la seconde.

Un deuxième lapin reçut, de même, quatre injections de 5 centim. cubes d'une solution d'urée à 50 p. 100. Il mourut le soir de la quatrième.

Les reins de ces deux lapins se montrèrent sensiblement sains. Ils étaient seulement congestionnés, et l'un d'eux présentait un léger état trouble de l'épithélium des tubes contournés. Mais cette altération est à peu près constante dans les congestions rénales un peu accusées (Cornil et Brault), et, quant à la congestion, elle s'explique ici par l'énormité relative de la dose employée.

L'urée ne paraît donc pas être toxique pour le rein. Bien plus, loin de constituer un danger pour cet organe, elle représente, au contraire, un élément indispensable à son bon fonctionnement. On pourrait dire, en effet, que c'est le diurétique physiologique. Sa diminution, dans les affections hépatiques, doit donc entraver la fonction rénale. « Quand l'urée n'est plus fabriquée dans le corps, le rein, même normal, cesse de manifester son fonctionnement » (Bouchard). On sait, en effet, combien la diurèse se trouve abaissée dans la cirrhose et le cancer du foie.

Mais la diminution de l'urée n'a pas seulement pour effet de priver le rein d'un élément nécessaire à l'intégrité de son fonctionnement.

Elle entraîne l'apparition ou l'augmentation, dans l'urine, d'une série de produits de désassimilation plus ou moins imparfaitement oxydés (matières extractives, sels ammoniacaux, etc.), et aussi plus ou moins toxiques, car « plus les produits de désassimilation sont oxydés, moins ils sont toxiques » (Bouchard). Nous allons les passer en revue successivement.

4° **Injections de matières extractives.** — On a coutume de désigner, sous le nom collectif de « matières extractives », une série de corps qui résultent de la désassimilation imparfaite des albuminoïdes, et qui, au point de vue chimique, rentrent dans la classe des acides amides. Les principaux de ces corps sont : la leucine, la tyrosine, la xanthine et l'hypoxanthine, la créatine et la créatinine, la guanine, la taurine, le glycocolle, etc. On admet généralement que ces corps représentent des phases intermédiaires de la transformation des albuminoïdes en urée. Kühne a montré que les deux premiers résultent de l'action de la trypsine sur les peptones.

A l'état normal, ces corps manquent ou n'existent qu'en très faible quantité dans l'urine. La leucine, la tyrosine, la créatine y font défaut ; la xanthine et l'hypoxanthine ne s'y trouvent qu'à l'état de traces (2 à 3 centigr. d'hypoxanthine, d'après Salomon et von Noorden ; environ 0,005 milligr. de xanthine, d'après Neubauer) ; seule, la créatinine atteint 0,45 centigr. à 1 gr. 30 par jour (Neubauer, Munk, Stopczansky).

Frerichs et Stœdeler, les premiers, remarquèrent que, dans les cas d'atrophie aiguë du foie, l'urine contenait invariablement de la leucine et de la tyrosine. Schultzen et Riess, Wirsing, confirmèrent le fait. D'après Harley, ces deux substances s'observent aussi bien dans l'atrophie chronique que dans l'atrophie aiguë du foie. Griesinger trouva de la leucine et de la tyrosine dans l'urine, chez un malade atteint d'adénome du foie. Gumlich signala l'augmentation des matières extractives dans l'urine des cirrhotiques. La quantité de tyrosine ainsi éliminée pourrait s'élever jusqu'à 1 gr. 50 par jour (Schultzen et Riess). Röhmann trouva de même que, dans l'atrophie aiguë du foie, la xanthine était plus que doublée.

La plupart des auteurs expliquent cette augmentation des matières extractives, dans les maladies du foie, par l'absence de leur transfor-

mation en urée, mais d'autres, avec Leyden et Liebermeister, les considèrent (du moins la leucine et la tyrosine) comme des produits directs de la désintégration des cellules hépatiques.

Ces corps sont-ils toxiques? — Frerichs fit des injections intra-veineuses de leucine et de tyrosine, sans constater aucun désordre important. Pour Feltz et Ritter, la leucine et la tyrosine ne sont pas toxiques ; il en serait de même de la xanthine et de l'hypoxanthine. Pour Challan, la créatine est toxique. Injectée dans le sang, elle altère les globules rouges, et amène même la respiration de Cheyne-Stokes (Cuffer). Mais Testut, Feltz et Ritter, M. Bouchard, contestent sa toxicité. Ranke et Schiffer admettent que la créatinine n'est pas toxique, tandis que, pour Feltz et Ritter, elle est plus toxique que la créatine. Elle entrerait pour une part dans la toxicité de l'extrait de viande (Bouchard) : « les effets de stimulation, puis de dépression musculaire, lui sont attribuables ». Enfin la taurine, à la dose de 0 gr. 50 centigr. par kilogr., serait sans effet.

Pour M. A. Gautier, la toxicité des matières extractives est très grande, tandis que, pour Albertoni, « la leucine et la tyrosine n'exercent aucune action délétère sur l'organisme, et la xanthine et ses dérivés ne sont que très faiblement toxiques ».

On voit quel désaccord règne sur cette question de la toxicité des matières extractives. Quant à leur action sur le rein, elle n'a guère été étudiée que par M. Gaucher (1).

Cet auteur pratiqua, sur six cobayes, des injections répétées de leucine et de tyrosine, de créatine, de créatinine, de xanthine et d'hypoxanthine, en solutions très étendues. Les doses totales furent de 11 (xanthine), 12 (tyrosine), 25 (hypoxanthine), 35 (leucine), 60 (créatine), et 72 (créatinine) centigr. Les animaux succombèrent tous, sauf un que l'on dut sacrifier.

M. Gaucher trouva constamment, à l'autopsie, des lésions rénales. A l'œil nu, tantôt les reins étaient congestionnés, tantôt ils présentaient l'aspect du gros rein blanc. A la coupe, ils offraient des stries alternativement pâles et rouges. L'examen histologique montra

(1) Ebstein, en indiquant, dans son travail sur les altérations rénales du diabète, l'état granulo-graisseux avec nécrose de coagulation consécutive de l'épithélium des tubes contournés, dit qu'on retrouve cette altération lorsqu'on vicie le sang par certains principes toxiques, tels que la tyrosine.

invariablement une dégénérescence granulo-graisseuse, plus ou moins avancée, de l'épithélium des tubes contournés.

Nous avons repris ces expériences, en injectant à des cobayes des solutions de leucine, tyrosine, créatine, créatinine et hypoxanthine, au même titre que celles de M. Gaucher. Les doses totales furent de 77 (leucine), 17 (tyrosine), 54 (créatine), 42 (créatinine) et 18 (hypoxanthine) centigr. Tous nos animaux succombèrent, après avoir présenté une diminution croissante de la diurèse, comme ceux de M. Gaucher.

L'autopsie nous montra des reins d'aspect généralement normal, mais présentant, à l'examen histologique, des altérations plus ou moins étendues des tubes contournés. Çà et là, l'épithélium se colorait mal ; il était en état de désintégration granuleuse ; sur certains tubes, il s'y joignait de la dégénérescence graisseuse. Ces lésions, bornées à un nombre de tubes assez restreint chez les animaux intoxiqués par la créatine, la créatinine et l'hypoxanthine, étaient beaucoup plus accusées chez le cobaye tué par la tyrosine, malgré l'infériorité de la dose.



Fig. 4.— Rein gauche du cobaye intoxiqué par la leucine.

Une mention spéciale doit être réservée aux reins du cobaye intoxiqué par la leucine. Ici, le rein gauche présentait un aspect particulier : de volume sensiblement normal, il était parsemé, sur sa surface, d'un très grand nombre de petits kystes, régulièrement sphériques, gros comme une tête d'épingle, et remplis d'un liquide transparent. Ces kystes se retrouvaient dans l'épaisseur de la substance corticale, quoique en moins grand nombre. Le rein droit n'en présentait que trois ou quatre. A l'examen histologique, ces kystes se montrèrent tapissés par places d'un épithélium cubique, au-dessous duquel se voyait une très mince couche fibrillaire. Il n'existait aucune altération appréciable des vaisseaux et des glomérules, et les noyaux ne paraissaient pas augmentés. Quant aux cellules des tubes contournés, les unes étaient uniformément pâles (1), les autres très éclaircies. Certains noyaux étaient augmentés de volume et prenaient à peine l'hématéine.

Cette altération kystique représente-t-elle une simple coïncidence, ou est-elle due à l'action de la leucine ? Nous ne saurions trancher la

(1) MM. Cornil et Brault ont décrit cet aspect pâle, comme lavé, de l'épithélium des tubes contournés, dans l'empoisonnement par la cantharidine.

question. Cependant M. Roger nous a dit avoir observé exactement la même lésion chez un cobaye intoxiqué par surmenage. Or il est à remarquer que, dans cet état pathologique, il se produit une forte augmentation des matières extractives dans l'économie. Cela permet de supposer que c'est bien la leucine qui, dans notre cas, a amené la lésion rénale.

En somme, exception faite pour ce cas particulier, nos résultats confirment ceux qu'a obtenus M. Gaucher, sauf que la désintégration granuleuse nous a paru plus fréquente que la dégénérescence graisseuse.

Nous avons injecté également, à un cobaye, de la taurine en solu-



FIG. 5. — *Cobaye* intoxiqué par la taurine.
Éclaircissement et état vacuolaire de l'épithélium des tubes contournés.
(Fixation par le Flemming. Picro-carmin et carmin à l'alun.)

tion étendue, à la dose totale de 0,48 centigr. Fait curieux : l'animal ne succomba pas à ces injections. Il dut être sacrifié, et cependant c'est peut-être chez lui que nous avons observé les lésions rénales les plus avancées. Sur un grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes, l'épithélium était en état de vacuolisation. Le protoplasma avait presque complètement disparu, et, sur certaines cellules, les noyaux eux-mêmes étaient devenus clairs. Enfin quelques tubes collecteurs contenaient des cylindres granuleux.

5° **Injections de sels ammoniacaux.** — De toutes les théories qui ont été proposées pour expliquer le mode de formation de l'urée, celle qui s'appuie sur les faits les plus probants est, peut-être, celle de Schmiedeberg, qui fait dériver l'urée de l'albumine par l'intermédiaire du carbonate d'ammoniaque. On a montré que les sels ammoniacaux, après ingestion (Coranda, Salkowski) ou introduction dans la veine porte (von Schröder, Salomon), se transformaient en urée. Dans les affections hépatiques, l'ammoniaque urinaire augmente proportionnellement à la diminution de l'urée. C'est ce qui a été noté dans la cirrhose (Stadelmann, Hallervorden, Fawitzky, Gumlich) et dans le cancer (Stadelmann, Hallervorden). La quantité d'ammoniaque, qui est normalement d'environ 0,70 centigr. par vingt-quatre heures (Neubauer), a été trouvée doublée par Stadelmann. Cet auteur a même vu le rapport de l'ammoniaque à l'urée s'élever à :: 2 : 1. Weintraud a vu l'ammoniaque considérablement augmentée dans un cas d'acholie. Elle était quintuplée dans un cas d'atrophie aiguë du foie, observé par A. Fränkel. De même, après l'extirpation du foie, elle augmente dans l'urine de la grenouille (Nebelthau), et elle apparaît dans celle des oiseaux, qui, normalement, n'en contient pas. S'appuyant sur ces faits, Münzer est allé jusqu'à prétendre que c'est l'accumulation des sels ammoniacaux dans le sang qui produit les accidents de l'ictère grave (Frerichs avait déjà attribué la même origine à l'urémie).

Quelle est la toxicité des sels ammoniacaux ? Rosenstein, ayant injecté 4 grammes de carbonate d'ammoniaque dans les veines d'un chien néphrectomisé, n'observa que des manifestations toxiques (convulsions) fugitives. Mais M. Cuffer, ayant répété la même injection à la dose de 8 grammes, observa la respiration de Cheyne-Stokes, et trouva les globules rouges très altérés. M. Bouchard admet que « l'azote, combiné sous la forme d'ammoniaque, est, pour la même dose, quarante fois plus toxique que combiné à l'état d'urée ». L'ammoniaque produit des convulsions et une hypothermie énorme. La mort survient à la dose de 0,15 centigr. par kilogr. Les récentes expériences de Marfori ont confirmé cette toxicité.

Afin d'expérimenter la toxicité des sels ammoniacaux pour le rein, nous avons pratiqué, chez le lapin, l'injection intra-veineuse de trois

de ces sels : le carbamate, le lactate, et le sulfophénate. Nous les avons choisis pour les raisons suivantes :

D'après Drechsel, ce ne serait pas le carbonate, mais le carbamate d'ammoniaque, qui donnerait naissance à l'urée (1). Nous avons vu, en outre, qu'après l'opération d'Eck, Hahn et Nencki ont attribué les accidents qui se produisent à l'accumulation du carbamate d'ammoniaque dans le sang. Il était donc particulièrement intéressant d'étudier l'action de ce sel sur les reins.

On a signalé, comme nous le verrons, l'apparition d'acide lactique dans le sang et dans l'urine, au cours de certaines maladies du foie. Même, d'après Walter, l'ammoniaque excrétée dans l'urine servirait à la neutralisation des acides formés dans l'organisme. Une partie de l'ammoniaque éliminée par l'urine dans les maladies du foie se trouve donc combinée à l'acide lactique.

Enfin l'augmentation des acides sulfo-conjugués a été égalemen signalée au cours des affections hépatiques. Mais, comme nous devons y revenir ultérieurement, nous réserverons pour l'instant la question de l'action du sulfophénate d'ammoniaque, et nous ne nous occuperons ici que des deux autres sels.

Nous nous sommes d'abord servi d'une solution de carbamate d'ammoniaque à 0,40 p. 10. Un lapin reçut, en quatre séances, 8 centim. cubes de cette solution (donc 0,32 centigr.) dans la veine de l'oreille. Il succomba après avoir présenté quelques convulsions. En revanche, injecté sous la peau, ce sel, quoique assez irritant localement, se montra beaucoup moins toxique. Un cobaye reçut ainsi, en trente-cinq séances, 70 centim. cubes d'une solution à 0,20 p. 10 (donc 1 gr. 40) sans succomber.

L'autopsie ne nous montra aucune lésion rénale chez le cobaye. Chez le lapin, tout se bornait à une sorte de dégénérescence vésiculeuse du protoplasma et des noyaux, dans l'épithélium de quelques tubes contournés.

Un autre lapin reçut, en cinq doses, 6 gr. 50 de lactate d'ammo-

(1) Les acides amidés (glycocolle, leucine, tyrosine, etc.), en s'oxydant dans l'organisme, se transformeraient en acide carbamique. Celui-ci se combinerait à l'ammoniaque. Le carbamate d'ammoniaque, en perdant de l'eau, se transformerait en urée. En effet, le carbamate d'ammoniaque, chauffé à 130-140°, donne de l'urée (Bassarow).

niaque par la veine de l'oreille. Il ne présenta aucun phénomène pathologique, et fut sacrifié le lendemain de la dernière injection. A part une congestion intense, les reins étaient à peu près sains. C'est à peine si, çà et là, quelques cellules des tubes contournés se montraient en voie d'éclaircissement.

La toxité du lactate et du carbamate d'ammoniaque pour le rein paraît donc, en somme, assez peu accusée.

6° **Injections d'acide lactique.** — Au cours de la cirrhose et du cancer du foie, von Jaksch et Rokitansky ont signalé l'augmentation, dans l'urine, des acides gras volatils (acides formique, butyrique, valérianique, propionique, acétique). Normalement, ils n'y existent qu'à l'état de traces : or, dans les maladies précédentes, on les a vu atteindre jusqu'à 1 gr. par jour (*lipacidurie* de von Jaksch). De même, chez des malades atteints d'atrophie aiguë du foie, Schultzen et Riess, Nencki et Sieber, A. Fränkel, Poore, Wirsing, von Noorden, ont noté l'apparition, dans l'urine, de l'acide lactique, qui y fait défaut normalement. Enfin Weintraud a trouvé une assez grande quantité d'acide sarcolactique dans un cas de cirrhose avancée. Stadelmann, von Noorden, ont observé des faits semblables. Minkowski et Marcuse ont vu également apparaître cet acide dans les urines, à la suite de l'extirpation du foie chez l'oiseau et la grenouille, et Zillessen après la ligature de l'artère hépatique.

Normalement, en effet, l'acide lactique, produit du travail musculaire, paraît être retenu et détruit par le foie (Minkowski). Quand le fonctionnement de cet organe est entravé, l'acide lactique s'accumule dans le sang. C'est pourquoi l'alcalinité de ce milieu a été trouvée un peu inférieure à la normale, dans certains cas de cirrhose avancée. D'autre part, Walter attribue à cette diminution de l'alcalinité du sang l'augmentation de l'ammoniaque urinaire. Du moins, chez le chien, l'injection de petites doses d'un acide fort fait apparaître l'ammoniaque dans les urines en grande quantité.

Nous avons injecté dans les veines d'un lapin, en quatre fois, 5 gr. d'acide lactique (en solution au dixième, puis au cinquième). L'animal succomba immédiatement après la dernière injection, et ses reins nous présentèrent des lésions assez accusées, consistant en un éclaircissement de l'épithélium sur un grand nombre de tubes con-

tournés et de branches ascendantes, avec augmentation de volume, déformation, quelquefois même disparition des noyaux. Les tubes collecteurs étaient généralement sains.

7° **Injections de peptones.** — On croyait jadis que les peptones formées dans le tube digestif traversaient l'épithélium intestinal, passaient dans la veine porte, et arrivaient au foie, qui leur faisait subir une élaboration particulière. Seegen attribuait même à cet organe la propriété de les transformer en sucre. Les recherches de Wassermann et de Diakonow ont définitivement établi que les peptones ne passent pas telles quelles dans le sang, mais qu'avant d'être absorbées par les radicules de la veine porte elles sont ramenées par l'épithélium intestinal à l'état d'albumine du sérum. Le foie n'a donc pas, dans les conditions normales, à agir sur elles.

Mais, au cours de certains états pathologiques, la peptone apparaît dans le sang. Or les travaux de Schmidt-Mülheim, Hofmeister, Albertoni, Fano, ont montré sa toxicité. Elle produirait surtout des phénomènes de narcose. En outre, elle diminue l'alcalinité du sang et le rend incoagulable (1), au moins chez le chien. La dose toxique varie, d'après MM. Bouchard et Roger, entre 3 gr. et 1 gr. 50 par kilogramme. Elle est d'autant plus faible que la peptone est plus anciennement préparée, ou qu'elle est moins pure (sans doute par suite de la présence de la trypsine).

Étant donnée cette toxicité de la peptone, il était intéressant de vérifier si l'action antitoxique du foie s'étendait à cette substance. M. Roger a montré que, lorsqu'on l'injecte dans la veine porte, il en faut, pour déterminer la mort, une dose trois fois plus forte que lorsqu'on l'injecte dans une veine périphérique. D'autre part, c'est un fait bien connu aujourd'hui, que la peptone apparaît fréquemment dans l'urine au cours de certaines affections hépatiques. M. Bouchard a observé la peptonurie chez soixante-seize malades atteints de diverses affections du foie. Elle a été notée dans la cirrhose (von Jaksch, Stadelmann, Pacanowsky), le cancer (Robitschek), l'atrophie aiguë du foie (Maixner, Frerichs, Schultzen et Riess, Thomson, Fischel, von Noorden). Alison est même allé jus-

(1) D'après Contejean, le foie contribuerait activement à produire, sous l'influence de la peptone, la substance qui rend le sang incoagulable.

qu'à lui accorder une valeur particulière pour le diagnostic des formes larvées de la lithiase biliaire.

D'après Senator, cette peptonurie *hépatogène* serait due soit aux produits de désintégration du foie, soit à une transformation incomplète de la peptone par cet organe.

La peptone, injectée dans le sang, s'élimine-t-elle par les reins ? Bien que Lehmann, Schmidt-Mülheim, Fick, l'aient contesté, le fait n'est pas douteux. Les expériences de Plosz et Gyergyai, de Hofmeister, de M. Bouchard, ont établi que la peptone, après injection intraveineuse ou sous-cutanée, s'élimine en presque totalité par les urines, dans les vingt-quatre heures. Cette peptonurie s'accompagne d'albuminurie (Bouchard, Nüssbaum, Von Noorden).

Nous avons pratiqué, chez deux lapins, des injections intra-veineuses répétées d'une solution de *peptone sèche spongieuse*, dont le titre varia de 1 p. 10 à 1 p. 7. La dose totale fut de 3 gr. 65 dans le premier cas, de 8 gr. 30 dans le second. La peptone se retrouva dans les urines, mais l'albumine fit défaut, ou ne se montra que passagèrement et en très petite quantité.

Les reins de ces animaux se montrèrent très altérés. La plupart des tubes contournés et des branches ascendantes étaient malades : éclaircissement presque complet de l'épithélium, disparition des noyaux, émiettement du protoplasma dans la lumière des tubes sous forme d'une poussière claire, telles étaient les principales altérations. Quelques tubes collecteurs étaient également atteints. En somme, ces reins sont parmi les plus malades que nous ayons observés au cours de nos expériences.

Un autre lapin reçut, en dix-sept injections, d'abord intra-veineuses, puis sous-cutanées, 28 gr. de *peptone purifiée* (par l'alcool). Les reins ne nous présentèrent qu'une congestion très marquée, avec léger état trouble de certaines cellules des tubes contournés. Ils étaient donc beaucoup moins malades que les précédents. Ce résultat montre qu'il en est de l'action nocive de la peptone pour le rein comme de sa toxicité générale : elle est d'autant moindre que la peptone est plus pure.

8° **Injections d'acides sulfo-conjugués.** — On sait qu'il existe dans les albuminoïdes un noyau aromatique. Normalement, cependant, les substances du groupe aromatique (indol, crésol, skatol, phénol), mises

en liberté par les putréfactions intestinales et absorbées, n'existent guère qu'à l'état de traces dans l'urine, parce qu'elles sont à peu près complètement oxydées (indoxyle, skatoxyle, etc.) et sulfo-conjuguées par le foie. En effet, Baumann a trouvé les acides sulfo-conjugués en plus grande abondance dans le foie que dans le sang. C'est ainsi que, par exemple, le foie transforme le phénol en phénysulfate (Kochs). Lorsque le fonctionnement de cet organe est entravé, le phénol peut passer dans l'urine, et l'on connaît sa toxicité pour l'épithélium rénal. Mais les sulfophénates eux-mêmes, tout en étant moins toxiques que le phénol (Baumann), ne peuvent-ils, à une certaine dose, léser le filtre rénal ? Il est intéressant d'être fixé sur ce point, parce que, contrairement à ce qu'on pourrait prévoir, la quantité de ces sels (qui, normalement, ne dépasse pas 12 à 25 centigr. en vingt-quatre heures, d'après van den Velden et Hoppe-Seyler), a été trouvée très augmentée dans la cirrhose et le cancer du foie (Hopadze). En réalité, cette augmentation paraît dépendre surtout de l'exagération des putréfactions intestinales.

Nous avons injecté à un lapin, en plusieurs fois, une dose totale de 6 gr. 70 de sulfophénate d'ammoniaque en solution au vingtième, puis au dixième, et enfin au huitième. A la suite de chaque injection, l'animal présenta des phénomènes d'intoxication très accusés, mais passagers (parésie des membres, respiration convulsive). Il succomba après la huitième injection. Les reins nous présentèrent des lésions bornées à un petit nombre de tubes contournés et de branches ascendantes, dont l'épithélium était en voie d'éclaircissement.

On voit encore apparaître ou augmenter dans l'urine un certain nombre d'autres substances, au cours des maladies du foie. Nous allons les signaler brièvement, bien que nous n'ayons pas expérimenté personnellement leur toxicité pour le rein.

9° **Toxicité de l'acide urique.** — La plupart des auteurs font jouer un rôle important à cet acide dans la formation de l'urée. Pour Liebig, Becquerel, Heynsius, Stokvis, etc., cette substance représente, dans les phases successives de l'oxydation de la matière protéique, le terme qui précède immédiatement l'urée. L'ingestion ou l'injection intraveineuse d'acide urique, chez le chien, augmente la proportion d'urée (Wöhler et Frerichs). In vitro, on transforme très facilement, par

oxydation, l'acide urique en allantoïne et urée. Dans les maladies du foie, la diminution de l'urée s'accompagne généralement d'une augmentation correspondante de l'acide urique (Lécorché). On sait, en particulier, combien l'urine est riche en acide urique, dans la cirrhose. Au lieu de 0,30 centigr. à 1 gr. en vingt-quatres, l'élimination de cet acide peut atteindre 8 grammes et plus (Bouchard). Lieblein a constaté qu'il augmente considérablement dans l'urine, après destruction du foie par le procédé de Pick.

La toxicité générale de l'acide urique est peu élevée, puisqu'on peut en injecter 0,64 centigr. par kilogr. sans déterminer d'accidents (Bouchard). Il ne serait cependant pas inoffensif pour l'organisme, si l'on s'en rapportait aux expériences de Gigot-Suard, qui, en ayant fait absorber à des chiens, nota constamment un prurit intense, quelquefois même des éruptions cutanées. Cet auteur attribue à l'uricémie expérimentale une longue série d'accidents, mais ses résultats demandent confirmation.

L'élimination prolongée, à hautes doses, de l'acide urique ou de ses sels est-elle inoffensive pour le rein ? L'examen de cette question sera mieux à sa place lorsque nous étudierons le rein goutteux.

Acide hippurique. — Sa proportion, qui est de 0,17 à 0,30 centigr., voire 1 gr., dans l'urine normale (Tudichum), a été trouvée augmentée au cours de certaines affections du foie. Mais il est infiniment moins toxique que l'acide urique : M. Bouchard a pu l'injecter à la dose de 4 gr. 60 par kilogr. sans provoquer le moindre phénomène toxique.

Acide oxalique. — Cet acide existe normalement, sous forme d'oxalate de chaux, dans presque toutes les urines, mais en très faible quantité (jamais plus de 0,20 (Fürbringer) à 0,70 centigr. (Schultzen). Pour la plupart des auteurs français et italiens, sa formation est due à la combustion incomplète des albuminoïdes. Aussi l'a-t-on trouvé augmenté dans certaines maladies du foie. D'autre part, l'oxalurie coexiste fréquemment avec la glycosurie.

C'est à l'accumulation de l'acide oxalique dans le sang que Bence Jones attribuait l'urémie. Cette théorie est aujourd'hui abandonnée : mais, si l'insuffisance rénale n'amène pas l'oxalémie, en revanche, dans l'empoisonnement par l'acide oxalique, on trouve des lésions rénales (Robert et Küssner, Fränkel). Nous avons vu que Mürset y avait signalé la dégénérescence hydropique des noyaux.

M. Gaucher, ayant injecté dans le rectum d'un cobaye une solution d'acide oxalique, trouva les reins congestionnés : on voyait même de petites hémorrhagies dans l'intervalle des tubes. En outre, « les cellules des tubes contournés étaient granuleuses, en partie désagrégées ; la cavité des tubes renfermait des masses granuleuses ou d'aspect colloïde ».

Cholestérine. — Cette substance, qui entre dans la composition de la bile, a été trouvée dans l'urine au cours de certaines affections hépatiques, particulièrement de l'atrophie aiguë. C'est à son accumulation dans le sang que Flint attribuait l'ictère grave. (au cours de cette affection, il trouva jusqu'à 1,8 p. 1000 de cholestérine dans le sang). Elle paraît cependant peu toxique. Pagès, Chonyakow, l'injectèrent à des animaux, et n'obtinrent que des résultats négatifs. Pourtant Koloman Müller aurait produit ainsi des accidents nerveux mortels. Feltz et Ritter reprirent ces expériences, et montrèrent que la cholestérine n'est pas toxique, à moins d'être injectée à dose si forte qu'elle ne se dissout plus, et produit des embolies. M. Bouchard a insisté également sur son peu de toxicité.

Urobiline. — Les travaux de M. le professeur Hayem ont montré que l'urobiline pouvait être considérée comme « le pigment de l'insuffisance hépatique ». Quand le fonctionnement du foie est troublé, au lieu de produire de la bilirubine, il donne de l'urobiline. Aussi trouve-t-on ce pigment dans l'urine au cours du cancer du foie, plus souvent encore de la cirrhose, et surtout de la dégénérescence graisseuse. Il est de règle de le trouver dans l'ictère grave.

Mais l'urobiline paraît beaucoup moins toxique que la bilirubine, puisque, à la dose de 15 centigr. par kilogr., elle ne tue pas (Bouchard). Binet, qui l'a expérimentée en injections sous-cutanées, ne l'a trouvée toxique ni pour le cobaye (à la dose de 0,20 par kilogr.), ni pour le rat (0,60 par kilogr.).

Graisses. — D'après Drosdorff, les graisses contenues dans le sang porte sont arrêtées normalement par le foie. Dans la lithiase biliaire, l'atrophie aiguë du foie, on a constaté la lipurie. L'élimination prolongée de ces substances grasses par le rein peut-elle amener l'infiltration graisseuse de ses épithéliums ? C'est un point qu'il reste à déterminer.

En somme, nos expériences montrent que la plupart des principes

anormaux qui s'éliminent par l'urine, au cours des affections graves du foie, sont toxiques pour le rein. Les plus toxiques paraissent être certaines matières extractives (leucine, tyrosine, taurine). Ces substances amènent, pour la plupart, un éclaircissement progressif de l'épithélium, ou une désintégration granuleuse. Quelquefois il s'y joint un peu de dégénérescence graisseuse. Comme on le voit, l'infiltration pigmentaire mise à part, il n'y a pas de différence essentielle, au point de vue de la nature des lésions rénales qu'elles produisent, entre les affections hépatiqnes avec ictère et celles qui évoluent sans ictère. Quant à la répartition fréquente de ces lésions par petits foyers, elle n'a rien qui doive surprendre. Comme l'ont montré Orth, Faulhaber, Israël, Ribbert, les dégénérescences, dans le rein, sont rarement absolument diffuses : souvent, par exemple, la dégénérescence graisseuse atteint les tubes contournés par petits foyers très localisés.

Il y a lieu, enfin, de remarquer que, parmi les substances anormalement éliminées par l'urine dans les maladies du foie, il en est plusieurs (l'acide urique et l'acide oxalique surtout, accessoirement la xanthine) qui entrent dans la composition de la grande majorité des calculs rénaux. On est ainsi amené à considérer les affections chroniques ou les troubles fonctionnels persistants du foie comme créant une prédisposition à la lithiase rénale ; ou plutôt il est permis de supposer que, dans le ralentissement général de la nutrition qui donne naissance à cette lithiase, la diminution de l'activité hépatique joue un rôle important.

CHAPITRE IV

Sémiologie de l'état des reins dans les maladies du foie.

Ce chapitre ne saurait recevoir un grand développement, car, ainsi que nous allons le voir, il n'est guère de symptôme qui permette d'apprécier exactement l'état des reins au cours des maladies du foie.

L'influence morbide du foie sur le rein peut se traduire d'une double manière : par des modifications dans la quantité et dans la qualité des urines.

§ 1. — Diminution de la diurèse.

Nous avons déjà vu qu'en règle générale la diurèse se trouve plus ou moins diminuée dans les affections hépatiques graves (cirrhose atrophique, cancer, etc.). Cette oligurie aboutit même souvent à l'anurie, dans les derniers jours. Elle s'explique, au moins en partie, par la diminution de l'urée, ce diurétique physiologique (Bouchard, Adami, Chauffard, Abeles, Munck, Cavazzani et Rebastello), et par l'accumulation des matières extractives, qui, ainsi que l'a établi M. le professeur Potain, déterminent un spasme des petits vaisseaux.

Cette phase d'oligurie peut être précédée ou suivie d'une phase de polyurie. W. Legg a montré que, dans les vingt-quatre premières heures qui suivent la ligature du cholédoque, la quantité de l'urine est généralement augmentée. Cette même augmentation passagère s'observerait à la suite des injections de bilirubine, d'après Feltz et Ritter. M. Rendu, qui rappelle ces faits, en conclut qu'au début de l'ictère les reins exagèrent leur fonctionnement, pour suppléer à l'insuffisance de la dépuration hépatique.

De même, M. Chauffard a insisté sur la fréquence et la signification de la crise polyurique et azoturique qui s'observe au déclin de l'ictère (particulièrement de l'ictère catarrhal), et a montré que la polyurie se trouvait alors sous la dépendance directe de l'azoturie.

Mais ces modifications de la quantité des urines traduisent seulement l'action *dynamique* exercée par le foie sur le rein. Elles ne peuvent donner aucun renseignement sur l'existence ou l'absence de lésions anatomiques de cet organe.

§ 2. — Modifications dans la composition de l'urine.

Elles ont trait à la présence de l'albumine et des cylindres.

1° **Albuminurie.** — Fréquence. — L'albuminurie est habituelle, sans être constante, dans l'ictère grave. Elle n'est pas rare dans les diverses formes de l'ictère catarrhal : elle constitue même un des principaux symptômes du type morbide que les Allemands ont essayé d'individualiser sous le nom de maladie de Weil. Mais il s'agit là de maladies infectieuses, et trop d'éléments divers entrent en ligne de compte pour qu'on puisse rapporter les lésions rénales à la seule insuffisance hépatique.

Dans l'ictère chronique par obstruction, l'albuminurie n'est pas la règle. Tant que les accidents se bornent à la stagnation de la bile, si intense que soit l'ictère, on ne trouve, en général, de l'albumine que d'une manière intermittente et en faible quantité : parfois même elle manque complètement. La bile paraît donc, par elle-même, incapable de déterminer l'albuminurie (Lécorché et Talamon). Celle-ci tient, non à l'action même de la bile sur le rein, mais à l'adjonction d'autres causes, en général d'accidents fébriles, c'est-à-dire septiques. M. le professeur Jaccoud conclut, de même, à propos d'un cas d'ictère datant d'un an et demi sans albuminurie, que « l'albuminurie n'est point une conséquence normale de l'ictère chronique ». MM. Cornil et Ranvier font remarquer que les altérations rénales de l'ictère « ne s'accompagnent que rarement d'une albuminurie notable ». Nous avons recueilli soit directement, soit dans différents auteurs, un certain nombre d'observations d'ictère chronique. L'albuminurie n'existait que dans un très petit nombre d'entre elles.

D'accord avec la clinique, l'expérimentation montre, elle aussi, que l'albuminurie est loin d'être la règle dans l'ictère. A la suite de la ligature du cholédoque ou de l'injection des éléments de la bile, elle n'a été signalée que dans un petit nombre de cas, et, sous ce rapport, nos résultats confirment ceux des expérimentateurs précédents.

Encore un certain nombre d'observations d'ictère avec albuminurie doivent-elles être interprétées comme des cas de fausse albuminurie. C'est qu'en effet la recherche de l'albumine dans les urines ictériques expose à des erreurs spéciales. Si on la recherche par l'acide nitrique, on peut prendre pour de l'albumine le disque opalin, dû aux résines biliaires, qui surmonte les couches colorées (Gubler). Mais ce disque se redissout par l'alcool ou l'éther. Emploie-t-on la chaleur et l'acide acétique ? La biliverdine peut donner certains précipités simulant l'albumine. Pour éviter l'erreur, il faut ajouter à l'urine 1/30e ou 1/50e d'acide acétique concentré, laisser une heure à froid, filtrer, et analyser ensuite l'urine par les moyens ordinaires de recherche de l'albumine, après après avoir ajouté de nouveau de l'acide acétique, pour s'assurer de la complète précipitation de tout ce qui pouvait simuler l'albumine (Grocco). Enfin la liqueur de Tanret donne, avec les sels biliaires, le même précipité qu'avec l'albumine. Mais, s'il s'agit des premiers, le précipité se redissout par l'addition d'un peu d'éther (Brasse).

Dans les affections chroniques du foie sans ictère (cirrhose atrophique, cancer, etc.), l'albuminurie est moins rare. M. Labadie-Lagrave la dit fréquente, surtout dans la cirrhose. Lécorché et Talamon croient même que « si l'urine était examinée régulièrement pendant toute la durée de la maladie, il est peu de cas où l'albumine ne serait pas notée un jour ou l'autre. »

Il existe cependant, à cet égard, une notable différence entre la cirrhose atrophique et le cancer. L'albuminurie est beaucoup plus fréquente dans la première. Frerichs l'y a observée 8 fois sur 36 cas. En revanche, dans les observations de cancer que nous avons pu réunir (particulièrement dans l'ouvrage de MM. Hanot et Gilbert), l'albuminurie ne se trouve signalée qu'exceptionnellement.

La même réserve doit être faite, ici, qu'à propos de l'albuminurie dans l'ictère. Sans doute, surtout dans les observations anciennes, on a dû plus d'une fois signaler comme albumine ce qui n'était que de la peptone.

Valeur sémiologique. — Quelle est la valeur de cette albumi-

nurie que l'on rencontre dans les affections hépatiques ? Peut-on conclure de sa présence à l'existence de lésions rénales, et, inversement, son absence exclut-elle ces lésions ?

Nous pouvons déjà répondre à cette dernière question. La fréquence des lésions rénales dans nos observations et nos expériences contraste absolument avec la rareté de l'albuminurie. D'ailleurs les observations ne manquent pas, où l'on a constaté que l'albuminurie, non seulement peut être tardive au cours du mal de Bright (Mahomed, Bond), ou disparaître temporairement (Bright), ou manquer au stade ultime (Jaccoud), mais même peut faire défaut pendant toute l'évolution de la maladie. Depuis Burrows, bien des auteurs, avec Pavy, Graves, Monneret, Frerichs, Johnson, MM. Huchard et Lécorché, Stewart, Naunyn, etc., ont signalé des cas de ce genre, mais nul n'a insisté plus que M. le professeur Dieulafoy et ses élèves, MM. Gand, Delalande, Jeanton, sur cette question du brightisme sans albuminurie. Ce n'est pas seulement dans la néphrite interstitielle que l'albuminurie peut manquer : on l'a vue faire défaut même dans des néphrites épithéliales très avancées. Témoin une observation de M. le professeur Raymond, relative à un cas d'ictère calculeux terminé par ictère grave, où « le foie et les reins n'existaient pour ainsi dire plus au point de vue fonctionnel », quoique l'albuminurie fît défaut. On comprend, *à fortiori*, que l'albuminurie manque souvent dans les lésions rénales d'origine exclusivement hépatique, puisque ces lésions sont généralement bornées à un nombre assez restreint de tubes. Mais la principale raison de cette absence de l'albuminurie nous paraît tenir à la localisation des lésions.

Les altérations du « rein hépatique » se localisent dans les épithéliums tubulaires : or l'albuminurie fait généralement défaut dans les cas de ce genre. En tous cas, nos observations nous paraissent venir à l'appui de l'opinion de Lécorché et Talamon, Cornil et Brault, Litten, Ribbert, Posner, Bridges Adams, Œrtel, Rosenheim, etc, d'après laquelle les lésions rénales bornées à l'épithélium des tubes et n'intéressant pas les glomérules ne s'accompagnent pas d'albuminurie (1). Nous croyons donc que Langhans a soutenu le contraire

(1) Telle est également l'opinion de M. Marfan, qui a vu des néphrites mercurielles évoluer jusqu'au bout sans albuminurie. A l'autopsie, on trouvait de gros reins blancs, avec dégénérescence avancée des épithéliums tubulaires, mais sans altération des glomérules.

de la réalité lorsqu'il a prétendu que la néphrite chronique glomérulaire pouvait exister un an et plus sans albuminurie, celle-ci n'apparaissant que quand le processus morbide a atteint les tubes contournés.

Si l'absence de l'albuminurie ne permet pas de conclure à l'absence des lésions rénales, sa présence n'est souvent pas davantage une preuve certaine de l'existence de ces lésions.

Murchison, le premier, a montré que « l'albuminurie peut être produite par un trouble hépatique, en dehors de toute lésion organique des reins. On voit si souvent l'albuminurie associée à des troubles hépatiques disparaître complètement et d'une façon permanente lorsque ces derniers ont été dissipés, que l'on ne peut guère douter du rôle que joue le foie comme cause d'albuminurie ». Il attribue cette dernière à ce que le foie devient incapable de transformer l'albumine même en acide urique. M. Jaccoud, dans une de ses cliniques de Lariboisière, relative à un malade atteint d'atrophie jaune aiguë du foie, rattache l'albuminurie « à l'altération du sang produite par la suspension de la sécrétion biliaire. Dans ces conditions, dit-il, l'albuminurie est un bon signe de l'acholie ». Mais c'est surtout M. Bouchard qui a montré que « le foie peut élaborer certaines substances albuminoïdes de telle sorte que l'albuminurie en résulte », parce qu'il produit une albumine impropre aux échanges. L'albuminurie, dans la dilatation de l'estomac, est trois fois plus fréquente chez les malades dont le foie est congestionné que chez ceux qui ont le foie normal. Elle est six fois plus fréquente chez les obèses à gros foie que chez ceux qui n'ont aucun trouble hépatique.

Il ne faut pas confondre cette albuminurie avec celle qui est due à la gêne de la circulation abdominale résultant de l'ascite (dans la cirrhose) ou d'une tumeur hépatique (kyste hydatique, cancer, etc.).

L'albuminurie hépatique a les caractères des albuminuries dyscrasiques, c'est-à-dire qu'elle est toujours peu abondante, et souvent intermittente. C'est même à une suractivité fonctionnelle du foie, amenant une destruction trop active des hématies, que Ralfe, Teissier, et von Noorden, attribuent l'albuminurie intermittente cyclique, sur laquelle nous reviendrons. L'albuminurie d'origine hépatique a encore pour propriété de n'être pas rétractile, bien que ce caractère n'ait peut-être pas toute la valeur qu'on lui avait primitivement attribuée.

Pour distinguer l'albuminurie dyscrasique de l'albuminurie rénale,

« Bouchardat conseille de faire bouillir les urines suspectes avec un excès de chaux, et d'examiner le précipité produit. S'il existe une lésion matérielle du rein, l'albumine mêlée à la chaux forme un coagulum qui surnage, et reste nettement séparée de l'urine sous-jacente ; s'il s'agit d'une albuminurie dyscrasique, le coagulum formé gagnera le fond du tube à expérience, et l'urine restera claire au dessus » (Bussière).

Enfin l'albuminurie hépatique a encore pour caractère de suivre parallèlement toutes les variations de volume du foie (Bouchard).

D'après M. Jaccoud, cette albumine « *ab hæpate læso* » ne serait pas de la sérine, mais de la globuline. Or, pour lui, tandis que la sérine est « l'albumine brightique par excellence », la globuline est sans valeur sémiologique en ce qui concerne l'état des reins. Elle n'indique qu'une modification du sang. Ce fait est généralement admis, bien que, d'après Hoffmann et Senator, la globuline prédomine dans l'albuminurie des néphrites aiguës (Brault).

Quand nous avons rencontré l'albuminurie au cours de nos expériences, elle était généralement passagère, et toujours peu abondante. Tantôt elle survenait immédiatement après l'opération, et paraissait sous la dépendance de l'acte opératoire lui-même (1), tantôt elle ne se montrait qu'au bout de quelques jours, et devait sans doute être rattachée à l'état du foie. Il est possible qu'elle ait été due dans certains cas à l'état des reins, mais nous ne saurions l'affirmer.

2° **Présence de cylindres dans l'urine.** — LEUR FRÉQUENCE. — Les cylindres sont fréquents dans l'urine ictérique. D'après Nothnagel, ils s'y observent constamment et en abondance, quand il y a eu élimination d'acides biliaires par le rein. Leyden a démontré, en effet, que l'injection de ces acides dans le sang fait apparaître des cylindres dans l'urine. De Bruin a fait la même constatation, à la suite d'injections de bilirubine.

Dans près des deux tiers des cas où Nothnagel trouva des cylindres, et alors même qu'ils étaient nombreux, l'albuminurie manquait. Rosenstein, Finlayson, ont de même observé, dans l'urine

(1) M. Bouchard a montré que l'injection de 4 centim. cubes d'eau par la voie sous-cutanée chez le lapin suffit à faire apparaître l'albuminurie.

ictérique, des cylindres pigmentés sans albuminurie. D'après Wagner, dans l'ictère, l'apparition des cylindres précède toujours celle de l'albumine.

Au cours des affections du foie sans ictère, la présence de cylindres dans l'urine n'est signalée par aucun auteur. Nous n'avons pas examiné l'urine à ce point de vue, mais, dans un certain nombre de cas, soit cliniques, soit expérimentaux, l'examen histologique nous a montré des cylindres dans les tubes collecteurs.

Leur nature. — La plupart du temps, il s'agit de cylindres hyalins, mais, souvent aussi, l'on trouve des cylindres granuleux. Ce sont les deux seules variétés que nous ayons observées. Nothnagel signale encore les cylindres épithéliaux, qui sont moins fréquents. Cependant Frerichs et Lécorché ont trouvé des débris d'épithélium dans les urines, au cours d'ictères chroniques liés à un obstacle à l'écoulement de la bile. Alonzo a fait la même constatation, à la suite de la ligature du cholédoque.

Assez souvent, quelques cylindres hyalins se montrent tapissés d'un revêtement épithélial plus ou moins complet ; d'autres sont recouverts de globules blancs ou de petits blocs pigmentaires. Quant aux cylindres fibrineux, ils sont absolument exceptionnels (Nothnagel).

Leur valeur sémiologique. — Quelle est la valeur sémiologique des cylindres précédents, au point de vue de l'état des reins ?

Celle des cylindres épithéliaux et fibrineux est admise par tous les auteurs, comme signe de lésion rénale. En revanche, Harley n'attribue aucune importance aux cylindres hyalins et granuleux, qui, d'après lui, sont constants dans l'albuminurie hépatique. Bartels, Ribbert, MM. Lécorché et Talamon, reconnaissent une valeur aux cylindres granuleux, mais contestent absolument celle des cylindres hyalins, qui, pour eux, ne représentent autre chose que de l'albumine coagulée. Au contraire, Axel Key, Bayer, Meckel, Langhans, Œrtel, Leube, Werner, les considèrent comme provenant des épithéliums rénaux, et, par suite, leur attribuent une importance diagnostique.

D'après Lebedeff, « leur nombre est en raison directe du degré des lésions cellulaires », et MM. Cornil et Brault admettent que des cylindres hyalins abondants indiquent presque à coup sûr une affection profonde du rein.

L'existence fréquente des cylindres hyalins dans l'urine, en l'ab-

sence d'albumine, a été signalée, comme nous l'avons vu, par de nombreux auteurs. Mais il y a plus : dans des urines non ictériques, Hvass, puis Kossler, ont trouvé des cylindres hyalins, granuleux, et même épithéliaux, en l'absence d'albumine. Kossler a fait cette constatation chez 18 malades : l'autopsie montra des lésions dégénératives (nécrose) de l'épithélium des tubes, réparties par îlots disséminés. Aussi nous paraît-il difficile d'admettre que les cylindres hyalins ne représentent que de l'albumine coagulée.

Comme, en outre, nous ne les avons constatés dans le rein que lorsque cet organe était malade, nous sommes disposé à leur accorder une certaine valeur sémiologique, moins grande, cependant, que celle des cylindres granuleux, qui s'observent seulement au cours de lésions rénales plus accusées. Toutefois, d'après Rovida et Bizzozero, il n'y aurait pas de distinction radicale à établir entre les uns et les autres, les cylindres hyalins étant souvent envahis en maints endroits par une dégénérescence granuleuse.

En tous cas, il est bon de savoir que la recherche des cylindres, au point de vue de l'existence d'une lésion rénale, peut fournir des résultats positifs non seulement lorsqu'on hésite sur la valeur de l'albuminurie, mais même alors que celle-ci fait défaut, et l'on ne saurait admettre, avec MM. Cornil et Brault, que « chaque fois qu'on trouve des cylindres dans l'urine, on y trouve également de l'albumine ».

En l'absence de l'albumine et des cylindres, les lésions rénales d'origine hépatique peuvent-elles se traduire par quelques-uns de ces « petits accidents du brightisme » (céphalalgie, catarrhe laryngo-bronchique persistant, troubles visuels et auditifs, doigt mort, pollakiurie, prurit, etc.), sur lesquels MM. Jaccoud et Dieulafoy ont appelé l'attention? Aucun auteur ne les signale dans ces circonstances, et nous les avons nous-même vainement cherchés dans quelques cas.

CHAPITRE V

Valeur pronostique de l'état des reins dans les maladies du foie. Nature et pathogénie de leurs lésions dans l'ictère grave.

Tous les auteurs insistent sur la gravité que présentent les altérations des reins au cours des maladies du foie. Celles-ci ayant pour résultat d'empêcher la transformation d'un certain nombre de substances toxiques, il est de toute nécessité, pour que l'organisme échappe à l'intoxication, que l'élimination de ces substances soit assurée, et, par conséquent, que le filtre rénal soit intact. Suivant l'expression de M. Huchard, normalement il faut que « le foie soit fermé et que le rein soit ouvert ». Lorsque le foie vient à « s'ouvrir », la seule sauvegarde de l'économie réside dans l'intégrité de l'émonction rénale. Si celle-ci vient à faire défaut, rien ne peut plus conjurer l'intoxication.

Cette importance extrême de l'intégrité du rein, au cours des affections hépatiques, a tellement frappé certains auteurs, qu'ils en sont venus à attribuer aux altérations rénales les accidents de l'ictère grave. Sans aller aussi loin que Donovan qui l'assimilait à l'urémie, Frerichs, M. Brouardel, M. Bouchard, Decaudin, se sont ralliés dans une plus ou moins large mesure à cette « théorie rénale » de l'ictère grave. D'après M. Bouchard, la filiation des accidents serait la suivante : empoisonnement biliaire (cholémie) — dégénérescence cellulaire, notamment altération des cellules hépatiques — atrophie du foie, et suppression de ses fonctions (acholie) — altérations rénales de causes diverses, aboutissant à l'insuffisance rénale — enfin auto-intoxication mixte, par acholie et urémie.

En effet, si l'on examine l'état des reins dans l'ictère grave (Frerichs, Vallin, Charcot, Vulpian, Decaudin, Arnould et Coyne, etc.), on les trouve fréquemment altérés. On peut même dire que ces altérations sont la règle. Parfois elles sont plus accusées que celles du foie (Vallin, Grainger-Stewart). Les reins sont généralement un peu volu-

mineux et mous. La capsule se décortique bien ; à la coupe, la substance corticale est plus ou moins pâle, tandis que la substance médullaire se montre congestionnée. On aperçoit parfois de petits foyers hémorrhagiques. A l'examen histologique, l'épithélium des tubes contournés offre invariablement l'une des lésions suivantes : tuméfaction trouble, nécrose de coagulation, ou dégénérescence granulo-graisseuse. La plupart du temps, même, ces lésions se trouvent réunies. Elles frappent également les tubes droits, mais y sont généralement moins avancées. Ces tubes contiennent de nombreux cylindres hyalins, colloïdes, épithéliaux, et granulo-graisseux. Enfin Klebs a signalé une nécrose particulière des noyaux, analogue à celle qui s'observe dans le rein cholérique.

Souvent l'épithélium glomérulaire est malade, comme celui des tubes.

Quelle est la pathogénie de ces lésions rénales ? Peut-on les rattacher directement à l'insuffisance hépatique ? Pour Decaudin, le passage des matériaux toxiques (éléments de la bile, matières extractives, produits de désintégration du parenchyme hépatique) versés dans la circulation par le foie serait le seul facteur des lésions du rein. D'après M. Bouchard, l'élément urémique de l'ictère grave serait dû pour une part aux putréfactions d'origine intestinale, mais surtout aux déchets normaux ou anormaux d'une désassimilation intense, qui met en liberté de la potasse, ainsi que des matières organiques incomplètement élaborées. Klebs admet la possibilité d'une action même purement mécanique du foie sur le rein. Il rappelle que Jürgens a trouvé, dans des cas d'embolie graisseuse du rein, des cellules hépatiques dans le courant circulatoire (1). Lui-même, dans certains cas d'ictère grave, a observé, dans les veinules portes, des thrombus de cellules hépatiques plus ou moins altérées, et a retrouvé ces mêmes thrombus dans le rein. Les cellules hépatiques, entourées d'hématoblastes, occupaient surtout les vaisseaux droits, à la limite des deux substances. D'après Klebs, on peut invoquer, pour expliquer la nécrose des noyaux, l'oblitération des capillaires par des fragments détachés de ces thrombus.

(1) Zenker, Virchow, Jürgens, ont décrit, dans le rein des éclamptiques, des embolies graisseuses, qui viendraient du foie, et résulteraient sans doute de la désagrégation du parenchyme produite par les hémorrhagies qu'on y observe. Mais cette subordination directe des lésions rénales aux lésions hépatiques comporte, pour l'éclampsie, encore plus de réserves que pour l'ictère grave.

Qu'il revienne une certaine part à l'action directe des lésions hépatiques dans la pathogénie des lésions rénales de l'ictère grave, nous ne prétendons pas le contester. Il est possible et même probable qu'elles jouent un rôle dans la production de la dégénérescence granulo-graisseuse. Mais ce rôle est-il exclusif ? et toutes les lésions du rein doivent-elles être rapportées à l'influence toxique des éléments de la bile ou des produits de désassimilation non transformés par le foie ? Il nous paraît impossible de l'admettre.

On a invoqué, contre cette théorie, quelques cas d'ictère grave où les lésions se sont montrées beaucoup plus accusées dans le rein que dans le foie. Cet argument n'a peut-être pas toute la valeur qu'on lui attribue, car il n'est pas rare, en pathologie, de voir un organe altéré secondairement à un autre devenir plus malade que le premier. Mais, pour nous, c'est la localisation, et surtout la nature même de certaines lésions rénales, qui doivent faire rejeter leur origine hépatique.

D'abord, les glomérules sont souvent atteints ; en outre, nous avons vu que la tuméfaction trouble et la nécrose de coagulation sont des lésions à peu près constantes dans le rein de l'ictère grave. Or, pas plus chez l'homme, dans l'ictère chronique simple par rétention, la cirrhose atrophique, et le cancer du foie, que chez l'animal, au cours de nos expériences, nous n'avons observé ces lésions ; et, en cela, nous sommes d'accord avec la presque universalité des auteurs. En revanche, la tuméfaction trouble et la nécrose de coagulation sont fréquentes au cours de certains ictères infectieux (ictère catarrhal, maladie de Weil). Ce seul rapprochement donne à penser que ces lésions, dans l'ictère grave, sont d'origine infectieuse.

D'ailleurs, en notant l'analogie des lésions du rein et de celles du foie dans l'ictère grave, Genouville avait déjà fait pressentir que toutes deux se trouvaient sous la dépendance d'une cause commune. Cette cause, c'est l'infection. C'est certainement elle qui amène la plupart des lésions rénales de l'ictère grave. L'influence directe du foie sur la production de ces lésions est tout à fait secondaire.

Mais, si l'on ne considère plus que son influence indirecte, on ne saurait trop mettre en relief toute l'importance qu'elle présente. Seulement, ici, il faut établir une distinction entre l'ictère grave primitif et l'ictère grave secondaire :

1° Dans l'ictère grave primitif, le foie et le rein sont frappés simultanément et au même titre par une infection particulièrement viru-

lente : l'insuffisance rénale est contemporaine de l'insuffisance hépatique, et celle-ci ne peut guère intervenir dans la production de celle-là

2° Dans l'ictère grave secondaire, on peut supposer que les lésions hépatiques, étant les premières en date, ont joué un rôle indirect dans la genèse des lésions rénales. C'est donc seulement de l'ictère grave secondaire que nous nous occuperons dans ce qui va suivre.

On sait que l'action antitoxique du foie ne s'exerce pas seulement sur les poisons formés par l'organisme lui-même, mais même sur les poisons introduits du dehors. Dernièrement, Camara Pestana a montré que le foie jouait le rôle principal dans la neutralisation de la toxine tétanique, MM. Bouchard, Ruffer et Charrin ont établi qu'il exerçait la même action sur la toxine pyocyanique, enfin Werigo a montré l'arrêt de la bactéridie charbonneuse dans le foie, où elle est fixée par l'endothélium vasculaire. Aussi, lorsque le foie est malade, et, par suite, insuffisant, les agents infectieux rencontrent des conditions beaucoup plus favorables. Le foie les laisse passer, eux ou leurs toxines, et l'élimination de celles-ci par les reins amène rapidement des lésions de ces organes. Or l'on sait quel rôle important joue l'infection, non seulement dans l'ictère grave primitif (où elle est constante), mais encore dans l'ictère grave secondaire. On est ainsi conduit à penser que, la plupart du temps, les lésions rénales de l'ictère grave relèvent surtout d'une infection, qui trouve, pour les produire, un auxiliaire précieux dans l'insuffisance hépatique. C'est à cette pathogénie que fait allusion M. Hanot, lorsque, parlant des différents modes de terminaison de la cirrhose atrophique, il dit : « J'ai vu succomber quelques malades avec tous les signes de la néphrite aiguë parenchymateuse, dont on retrouvait d'ailleurs les lésions à l'autopsie. Bien que je n'aie aucune preuve définitive à l'appui de ce que j'avance, j'y verrais volontiers des exemples de néphrite infectieuse développée sur un *terrain préparé* ».

La première observation publiée par H. Mollière, dans son travail sur les néphrites aigües et chroniques dues à l'insuffisance hépatique, fait bien pressentir le rôle de celle-ci dans la pathogénie de certaines néphrites infectieuses. Un homme, atteint depuis longtemps de lithiase biliaire, sans albuminurie, présente, au cours d'une colique, des phénomènes d'infection. Au bout de quelques jours, l'albumine apparaît dans les urines en quantité notable (4 gr. par litre). Le malade est pris d'urémie à forme dyspnéique, et succombe. L'autopsie

montre une cirrhose hypertrophique biliaire avancée, et des reins offrant le type du gros rein blanc classique. L'auteur attribue cette dernière lésion à ce que le foie s'est trouvé hors d'état d'arrêter les matériaux infectieux, et a ainsi permis leur action sur le rein.

C'est là une hypothèse parfaitement rationnelle, mais rien de plus, car bien des infections atteignent profondément le rein, alors que le foie est intact ou à peu près.

Nous avons cherché à obtenir la démonstration de cette hypothèse. Frappé de la gravité particulière que présente l'érysipèle de la face, lorsqu'il se déclare chez un malade atteint d'une affection hépatique telle que la cirrhose atrophique, nous nous sommes demandé si les reins, généralement respectés ou peu atteints lorsque l'érysipèle survient chez un individu sain, ne se trouvaient pas alors touchés avec une fréquence particulière. Nous avons eu à notre disposition, grâce à l'obligeance de M. Roger, des fragments de reins provenant de deux malades atteints de cirrhose atrophique, et morts d'érysipèle intercurrent. Chez tous deux, nous avons trouvé les épithéliums rénaux profondément désorganisés : la plupart des cellules des tubes contournés étaient en état de tuméfaction trouble, ainsi qu'un certain nombre de celles des tubes droits. Çà et là, sur un des deux reins, il existait en outre de la dégénérescence granulo-graisseuse.

Nous avons essayé de reproduire à peu près, par l'expérimentation, les conditions morbides précédentes. Chez un lapin, nous avons lié le cholédoque, puis nous lui avons injecté sous la peau de l'oreille cinq gouttes d'une culture de streptocoque virulent. Chez un second lapin, destiné à servir de témoin, nous avons, après laparotomie simple, pratiqué la même injection de streptocoque dans l'oreille.

Le premier lapin présenta, au bout de quarante-huit heures, un érysipèle très net de l'oreille, avec albuminurie abondante. Il succomba le troisième jour.

Chez le second, l'érysipèle se déclara également au bout de quarante-huit heures; l'albumine ne se montra qu'à l'état de traces. Le troisième jour, l'animal fut sacrifié.

Chez le premier lapin, le foie présentait des taches jaunâtres, indices de foyers de nécrose. Les reins offraient un état trouble de l'épithélium avec perte des noyaux, dans un certain nombre de tubes contournés et de branches ascendantes. Les tubes collecteurs contenaient de nombreux cylindres hyalins.

Chez le second lapin, le foie paraissait sain à l'œil nu. Les épithéliums rénaux ne montrèrent aucune altération.

Cette expérience nous paraît démonstrative. Elle établit que, vis-à-vis de l'infection, l'insuffisance hépatique « découvre » le rein. Les toxines que le foie n'est plus capable de transformer s'éliminent par le filtre rénal, et amènent sa dégénérescence. Mais, à notre avis, le rôle de l'insuffisance hépatique ne se borne pas là. Lorsqu'elles arrivent au rein, ces toxines ne trouvent pas un organe absolument sain : de par l'affection hépatique antérieure, il présente quelques altérations légères sans doute, mais suffisantes pour faire de lui un *locus minoris resistentiæ*. Aussi, pour nous, la filiation pathogénique des lésions rénales de l'ictère grave est la suivante :

1° D'abord, l'insuffisance hépatique détermine par elle-même, du côté des reins, des altérations d'ailleurs assez restreintes, et généralement latentes ;

2° Survient une infection. Le foie est incapable d'arrêter les toxines microbiennes, qui arrivent ainsi au rein ;

3° Elles trouvent cet organe préparé, de par ses altérations antérieures, à subir l'influence de leur élimination, et elles y déterminent des lésions plus ou moins profondes.

On peut donc dire que la désorganisation du rein, dans l'ictère grave, est non seulement préparée, mais même commencée par l'auto-intoxication, et achevée par l'hétéro-intoxication (infection) (1).

C'est évidemment ce retentissement indirect des affections du foie sur le rein qui constitue le grand danger. En effet, les lésions dégénératives du rein qu'amènent directement les maladies du foie sont toujours trop restreintes pour entraver sérieusement le fonctionnement de l'organe : sans doute, même, elles sont susceptibles de régénération, dans les cas où l'affection hépatique vient à disparaître. Aussi ne pouvons-nous souscrire à l'opinion d'Alonzo, qui, dans certains cas de ligature du cholédoque, attribue la mort aux lésions rénales. Mais, en revanche, si des lésions infectieuses viennent

(1) D'autre part, alors même qu'une maladie infectieuse frappe un sujet dont le foie est sain, la destruction préalable de cet organe, au point de vue fonctionnel, n'est peut-être pas sans influence sur la production des lésions rénales. Cette remarque vise surtout les infections qui ont leur point de départ dans le tube digestif, le choléra, par exemple, où l'insuffisance hépatique est la règle. Le foie se trouve être la première étape sur la route des toxines absorbées, et son insuffisance est peut-être une condition nécessaire de celle du rein.

s'ajouter à celles qu'a déterminées directement l'insuffisance hépatique, le parenchyme rénal se trouve rapidement désorganisé (1).

Pourtant, alors même, la guérison reste possible dans quelques cas exceptionnels : témoin l'observation de d'Astros, concernant un malade atteint d'ictère grave, qui guérit après avoir présenté des accidents d'insuffisance rénale, attestés, entre autres signes, par la diminution de la toxicité des urines.

Si, à côté des cas de ce genre, on place les cas, rares également, mais moins exceptionnels, où l'autopsie n'a montré aucune lésion rénale, on voit que l'intervention de ces lésions n'est pas toujours « nécessaire ni suffisante » pour amener la mort.

Mais, du moins, nous croyons que le rein joue toujours un rôle dans la production des accidents de l'ictère grave. Whithla, M. Bouchard, M. Debove, ont montré que l'insuffisance du rein pouvait se manifester en l'absence de toute lésion appréciable de l'organe. L'extrême diminution de l'urée suffit à entraver son fonctionnement. C'est ainsi que la suppression expérimentale de l'action du foie amène l'anurie (Stolnikow). C'est « *l'urémie hépatique* ».

L'abaissement constant et très marqué de la diurèse dans tous les cas d'ictère grave, la crise polyurique et azoturique par laquelle se jugent les ictères « pseudo-graves » (Brouardel, Bouchard), montrent combien cette idée est juste. C'est l'état du fonctionnement rénal qui régit le pronostic de l'ictère grave.

Quant aux symptômes par lesquels se traduisent les lésions du rein, ils sont souvent peu nets. L'albuminurie est la règle dans l'ictère grave, mais elle peut manquer alors même que le rein est atteint. Decaudin a cherché à montrer que la physionomie de l'ictère grave empruntait parfois quelques traits à l'urémie, par l'adjonction d'accidents nerveux (délire, convulsions) « différents de ceux qu'on observe dans les ictères typhoïdes ou hémorrhagiques ». Mais il n'est nullement prouvé que l'acholie ne puisse, à elle seule, donner lieu à ces accidents.

(1) C'est ainsi qu'il faut expliquer, à notre avis, les deux cas de « néphrite consécutive à des lésions du foie » publiés dernièrement par notre collègue Pissavy. Les malades, atteints d'affections anciennes du foie (kyste hydatique, dans un cas ; cirrhose, dans l'autre), succombèrent, le premier à la grippe, le second à une infection attestée par l'élévation de la température au-dessus de 40° pendant les derniers jours. L'albuminurie, absente à l'entrée des malades, n'apparut que tout à fait à la fin. L'autopsie montra des lésions rénales pour la plupart récentes.

CHAPITRE VI

Indications thérapeutiques.

La notion de l'influence des maladies du foie sur l'état des reins n'apporte guère d'indication nouvelle à la thérapeutique, mais elle renforce celles qui sont déjà acquises. Elle impose surtout les obligations suivantes :

1° Favoriser la diurèse. Tant que celle-ci se maintiendra à un taux suffisant, l'urémie hépatique pourra être conjurée.

2° Diminuer autant que possible la toxicité de l'urine. Pour cela, il faut d'abord donner une alimentation aussi pauvre que possible en matières extractives.

Le régime lacté répond à cette double indication. Ce n'est pas à dire par là que tout malade atteint d'une affection hépatique un peu sérieuse doive être soumis pendant toute la durée de sa maladie au régime lacté exclusif, mais le lait doit toujours entrer pour une part dans son alimentation, à moins d'intolérance spéciale.

Il ne suffit pas d'éviter l'introduction de nouveaux poisons dans l'organisme : il faut encore essayer de diminuer la production et de favoriser l'élimination de ceux qui s'y forment. On y arrive, dans une certaine mesure, en entretenant les fonctions de la peau et en faisant l'antisepsie intestinale, qui, ainsi que l'a montré M. Bouchard, diminue la toxicité des urines. Les purgatifs, surtout les cholagogues, rendent également des services, en stimulant l'activité du foie, et en éliminant par l'intestin un certain nombre de produits toxiques. Enfin les alcalins peuvent peut-être neutraliser jusqu'à un certain point l'acide lactique formé, et épargner ainsi au rein son action nocive. De plus, ils favorisent la production de l'urée (Seegen).

3° S'abstenir de toute médication capable, à un degré quelconque, d'irriter le rein. C'est ainsi qu'on devra être sobre de vésicatoires.

4° Soustraire, autant que possible, le malade à toute cause d'infection, quelle qu'elle soit, puisque l'insuffisance hépatique expose particulièrement le rein à l'action des toxines microbiennes.

CHAPITRE VII

Rôle du foie et état des reins dans la goutte et le diabète.

§ 1. — Goutte.

1° **Rôle du foie.** — Le fait, démontré par Garrod, de l'accumulation d'urate de soude dans le sang, au cours de l'accès de goutte, et le rôle exclusif qu'il lui attribuait dans la pathogénie des manifestations goutteuses, devaient attirer l'attention sur l'état du foie dans cette affection. Nous avons vu, en effet, que le foie est, sinon le seul, du moins le principal foyer de production de l'urée, et que l'acide urique, produit de la transformation incomplète des albuminoïdes en urée, augmente considérablement dans certaines affections du foie.

« Beaucoup d'auteurs, depuis Baglivi et Stoll, ont signalé l'état de souffrance du foie aux approches de la goutte. Scudamore dit qu'il est rarement sain chez les goutteux. Galtier-Boissière et Martin-Magron ont signalé le gonflement de l'organe » (Bouchard). Trousseau, Charcot, parlent de la congestion du foie. Murchison a montré la fréquence de la congestion hépatique au début des accès, et a insisté sur la décoloration des matières fécales qu'on observe quelquefois dans les mêmes circonstances (Brouardel), ainsi que sur la fréquence des ictères chroniques chez les goutteux. Il est parti de là pour placer la goutte sous la dépendance d'un trouble fonctionnel du foie (*torpor of the liver*). L'hérédité de la goutte dépendrait d'une insuffisance congénitale des fonctions hépatiques. Cette opinion a été admise, en Angleterre, par presque tous les auteurs, et est défendue, en France, par M. Lécorché.

Sans méconnaître la fréquence particulière des troubles hépatiques au cours de la goutte, la plupart des auteurs français, avec MM. Bouchard et Rendu, se refusent à localiser dans le foie la cause de cet état morbide, et invoquent un trouble général de la nutri-

tion. La diathèse goutteuse serait non le résultat, mais la cause, des altérations du foie.

Tout en admettant cette théorie, il est impossible de ne pas reconnaître que le ralentissement de l'activité hépatique doit jouer un rôle important dans la production de certaines des manifestations de la goutte.

2° **État du rein.** — Or, dans la goutte, le rein est atteint avec une fréquence et une précocité particulières. Déjà Garrod avait prétendu que la formation exagérée des urates ne suffisait pas pour produire l'accès de goutte : il fallait encore que l'imperméabilité rénale vînt s'opposer à leur élimination. Cette théorie est inadmissible (Bouchard). Mais, dans l'accès de goutte rénale, on observe des douleurs lombaires, de l'albuminurie, et même de l'hématurie, avec présence de cylindres épithéliaux dans l'urine. Il s'agit alors de phénomènes congestifs « dus à l'irritation des éléments du rein par le passage de l'acide urique en excès » (Lécorché).

Toutefois cette action intermittente de la goutte aiguë sur le rein n'est pas la principale : c'est l'action continue de la goutte chronique qui amène les altérations rénales les plus fréquentes et les plus accusées.

Chomel, Rayer, Civiale, décrivirent d'abord, comme rein goutteux, le rein de la gravelle, infiltré d'acide urique. On a, de même, signalé la fréquence particulière, chez les goutteux, de la néphrite interstitielle sans diminution de volume constante du rein et sans infarctus uratiques des tubuli. Le quart environ des goutteux seraient atteints de cette variété de néphrite (Bouchard). Enfin MM. Cornil et Ranvier décrivent une forme du petit rein blanc comme pouvant s'observer chez les goutteux. Mais ces diverses affections rénales n'ont avec la goutte qu'un rapport de parenté. Elles sont dues, comme elle, à des troubles de la nutrition. Le vrai rein goutteux, c'est celui qu'ont décrit Todd, Johnson, Dickinson, Garrod, Charcot et Cornil, Ebstein, et qui répond à la néphrite uratique de Castelnau. Il est petit, rétracté ; sa capsule est épaissie et adhérente. Sa surface est parsemée de kystes. A la coupe, les deux substances, mais surtout la substance corticale, se montrent atrophiées. Au microscope, on trouve des lésions de péri-artérite ; les

glomérules sont rétractés, les tubes atrophiés. Çà et là, il existe de véritables lacunes, dues à un processus de nécrose (Ebstein). Enfin, fait caractéristique, les tubes des pyramides sont infiltrés d'urate de soude, et se dessinent ainsi sous forme de stries blanchâtres. D'après MM. Lécorché et Talamon, l'adjonction d'une pyélite chronique, avec dilatation des calices et présence de calculs uratiques dans le bassinet, est extrêmement commune.

MM. Cornil et Brault ont observé, chez un goutteux, l'hypertrophie de l'épithélium des tubes contournés. Aussi se demandent-ils si « l'élimination exagérée des urates n'est pas de nature à produire des troubles physiologiques dont la conséquence serait l'hypertrophie des cellules des tubes sécréteurs ».

En somme, « parmi les substances fabriquées par l'organisme et capables d'altérer par leur élimination excessive le filtre rénal, l'acide urique est l'analogue du plomb parmi les substances toxiques introduites de l'extérieur » (Lécorché et Talamon).

La néphrite goutteuse proprement dite ne s'accompagne que rarement d'albuminurie, mais, d'après M. Bouchard, la néphrite interstitielle des goutteux, dans laquelle le volume du rein peut être conservé, donne une quantité d'albumine plus grande que les néphrites interstitielles ordinaires. En revanche, l'albuminurie n'est pas rare dans la goutte, en dehors de toute néphrite. Elle est la règle, dans l'attaque de goutte aiguë franche. C'est une albuminurie dyscrasique, qui présente les mêmes caractères que l'albuminurie hépatique.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur la gravité des lésions rénales chez les goutteux. C'est par le rein qu'ils succombent pour la plupart.

§ 2. — Diabète.

1° **Rôle du foie.** — De même que l'uricémie de la goutte, la glycosurie du diabète devait attirer l'attention sur le foie, et les auteurs qui ont rattaché à une perturbation fonctionnelle de cet organe la production de la goutte ont invoqué une pathogénie analogue pour expliquer le diabète sucré. « Comme la goutte, le diabète est le résultat d'un trouble fonctionnel du foie », dit Murchison, et M. Lécorché le considère comme une névrose du foie « en vertu de laquelle on voit augmenter ses fonctions glycogéniques ».

L'azoturie qui accompagne la glycosurie semble venir encore à l'appui de cette thèse.

D'ailleurs, les lésions hépatiques (congestion chronique, cirrhose, et particulièrement cirrhose pigmentaire, dégénérescence graisseuse) sont communes dans le diabète (elles s'observeraient dans 60 p. 100 des cas, d'après Glénard), et, d'autre part, on sait avec quelle fréquence on trouve, dans les affections graves du foie, la glycosurie, soit spontanée, soit surtout alimentaire.

A cette théorie hépatique du diabète, on a adressé, non sans raison, le même reproche qu'à la théorie hépatique de la goutte : elle est trop exclusive. Le diabète dépend d'un trouble général de la nutrition. Mais il ne s'ensuit pas que les perturbations de la glycogénie hépatique ne puissent jouer un rôle dans la pathogénie de certaines formes ou de certains accidents du diabète.

2° **État des reins.** — Or, dans le diabète comme dans la goutte, les lésions rénales sont fréquentes, puisque Dickinson les a rencontrées 25 fois sur 27. Les résultats obtenus par Saundley tendraient même à les faire considérer comme constantes, puisque, dans 26 autopsies de diabétiques, il a toujours trouvé les reins malades.

Ici encore, il y a lieu de distinguer différentes variétés :

1° La néphrite interstitielle s'observe assez fréquemment (4 fois sur 27), mais ne paraît pas due directement au diabète. Elle présente ceci de commun avec la néphrite interstitielle de la goutte, que les reins ne sont généralement pas diminués de volume (Dickinson).

2° Plus souvent, on observe une néphrite diffuse (Cornil), caractérisée par l'infiltration embryonnaire du tissu conjonctif et l'atrophie fibreuse d'un certain nombre de glomérules, avec dégénérescence granuleuse des épithéliums de la substance corticale, dont les cellules, gonflées et tassées, semblent se confondre, tandis que leur noyau ne se colore plus par le carmin (Laboulbène).

3° La lésion la plus habituelle serait une hypertrophie des reins, portant presque exclusivement sur la substance corticale, dont l'épaisseur peut être doublée (Rayer, Cruveilhier, Klein, etc.). Cette augmentation de volume dépend elle-même de l'hypertrophie des cellules des tubes contournés (Perl, Cornil et Brault) et des glomérules (Lancereaux). Elle est sous la dépendance de la polyurie (Cl. Bernard).

Dans deux cas de diabète avec albuminurie, Lorenz a observé, outre

l'hypertrophie précédente, un processus de vacuolisation de l'épithélium des tubes contournés.

4° Dans certains reins diabétiques, on observe, réparti par petits foyers au niveau de la zone limitante, un aspect hyalin des épithéliums (Armanni). Mais, si l'on fait agir sur les cellules la gomme iodée, cet aspect particulier se montre dû à une infiltration glycogénique (Ehrlich.) Il s'agit donc bien là d'une lésion propre au diabète, et qui, même, y serait constante, d'après Frerichs. Ehrlich l'a rencontrée 13 fois sur 14 cas. Pour M. le professeur Straus, elle ne s'observerait que dans la moitié des cas environ.

5° Ebstein, puis M. Straus, ont décrit une nécrose, analogue à la nécrose de coagulation, qui s'observe surtout dans l'épithélium des tubes contournés : le protoplasma est devenu irrégulièrement granuleux, et le noyau se colore mal. Cette lésion est, d'ailleurs, beaucoup moins fréquente que la précédente.

6° Enfin les cellules des tubes contournés peuvent contenir de petites granulations graisseuses. Celles-ci, lorsqu'elles sont peu abondantes, sont généralement disposées sur une ou deux rangées dans la partie basale de la cellule. C'est la lésion décrite en Allemagne sous le nom de « lésion de Fichtner », bien qu'elle ait été observée auparavant par MM. Cornil et Brault.

Les deux dernières lésions ne paraissent pas être, comme les précédentes, sous la dépendance de la glycosurie ou de la polyurie du diabète. Or un certain nombre d'auteurs tendent à leur faire jouer un rôle important dans la pathogénie du coma diabétique. De même, en effet, qu'il y a une théorie rénale de l'ictère grave, il y a une théorie rénale du coma diabétique. Sans aller aussi loin que Griesinger et Wunderlich, qui l'assimilaient à l'urémie, on peut se demander si l'état des reins n'intervient pas dans sa production. Ebstein fait jouer un rôle à la nécrose des épithéliums. Fichtner a trouvé, dans trois cas de coma, la dégénérescence graisseuse que nous avons vue plus haut. Senator l'a retrouvée dans un autre cas. Ces lésions rénales seraient sous la dépendance de l'acétone ou des corps similaires (acide acéto-acétique, acide éthyldiacétique, acide formique, acide β oxybutyrique, acide lactique, acide crotonique) dérivés de la combustion imparfaite du glucose, dont on a signalé l'accumulation dans le sang à l'approche du coma.

On a dit, il est vrai, que l'acétone, même administrée à haute dose, ne produisait pas d'effets toxiques chez l'homme. Prévost et Binet, Brieger, ont, de même, insisté sur le peu de toxicité de l'acide diacétique.

Cependant Conti a trouvé que les urines riches en acétone sont ordinairement hypertoxiques, et Albertoni et Pisenti ont produit, chez des chiens et des lapins, une véritable néphrite (état granuleux et nécrose des épithéliums sécréteurs), en leur faisant ingérer des doses réitérées d'acétone.

La toxicité de l'acide lactique pour le rein nous est déjà connue. Nous avons injecté en six fois, dans les veines d'un lapin, 2 gr. 50 d'acide éthyldiacétique à des degrés divers de dilution. A la suite de plusieurs de ces injections, l'animal fut pris de phénomènes d'intoxication passagers (titubation, chute sur le côté, et même mort apparente. Nous devons signaler aussi les éternûments fréquents, montrant qu'une partie de l'acide injecté s'élimine par les voies aériennes) (1). Il succomba à la dernière injection, après avoir présenté une albuminurie notable. Ses reins nous montrèrent, outre une congestion assez accusée, un état pâle, homogène, de l'épithélium des tubes contournés, avec disparition des noyaux.

Il est donc permis d'admettre que les acides qui s'accumulent dans le sang, chez les diabétiques, peuvent déterminer des lésions rénales, d'autant plus qu'ils atteignent parfois des doses considérables. Külz a observé jusqu'à 226 grammes d'acide β oxybutyrique dans les urines des vingt-quatre heures. D'autre part, les lésions rénales, quelle que soit d'ailleurs leur origine, peuvent, à un moment donné, s'opposer à l'élimination des acides et contribuer ainsi à la production du coma. Ebstein a insisté sur le rôle des lésions rénales dans la non-élimination de l'acétone.

Peut-être un rôle revient-il aussi, dans certains cas, à l'augmentation des matières extractives (surtout la créatinine), favorisée par le régime carné exclusif. Hirtz a pu, dans un cas, évaluer leur proportion à 99 grammes dans les vingt-quatre heures.

Nous ne voulons pas dire par là que l'existence des lésions rénales

(1) C'est même parce que cette dernière voie d'élimination est très active qu'il faut, comme l'a montré von Jaksch, un degré relativement considérable d'acétonémie pour amener l'acétonurie.

soit une condition pathogénique nécessaire du coma, mais nous pensons que, dans celui-ci comme dans l'ictère grave, ces lésions sont fréquentes, et peuvent, au moins dans certains cas, avoir une part dans la genèse et la symptomatologie des accidents.

D'autre part, en dehors du coma, les lésions rénales des diabétiques peuvent amener la mort par urémie. Camplin, Clark, Colin, M. Bouchard, ont rapporté des cas de ce genre.

L'albuminurie est fréquente dans le diabète (36,7 p. 100 des cas, d'après Pollatschek; 43 p. 100, d'après M. Bouchard; 69 p. 100 d'après Schmitz). Suivant M. Bouchard, elle est quatre fois plus fréquente chez les diabétiques à gros foie que chez ceux dont le foie paraît normal. Elle manque généralement dans les cas où il y a simple hypertrophie de l'épithélium sécréteur, de même que dans ceux où la lésion d'Armanni-Ehrlich est pure. Lorsqu'elle existe, on la trouve ordinairement légère et intermittente, et elle est alors la plupart du temps d'origine dyscrasique, bien que certains cas de ce genre puissent être dus à une néphrite interstitielle Mais, seule, l'albuminurie tardive, qui est abondante et permanente, indique d'une façon certaine une dégénérescence du rein (transformation granulo-graisseuse ou nécrose). Comme elle s'accompagne d'une diminution de la polyurie et de la glycosurie, certains auteurs l'ont interprétée à tort comme un signe de guérison du diabète.

CHAPITRE VIII

Aperçu général sur les néphrites par auto-intoxication.

Les lésions rénales déterminées par les altérations organiques ou les troubles fonctionnels du foie représentent un type de néphrite par auto-intoxication.

Or, en dehors des affections hépatiques, les cas sont nombreux où, par suite d'un trouble des échanges nutritifs, les matériaux toxiques augmentent dans l'économie. Il est donc à prévoir que ces états pathologiques doivent retentir sur le rein au même titre que les affections du foie, et l'observation clinique confirme cette hypothèse.

Déjà, en 1874, Vulpian écrivait : « L'élimination de produits viciés provenant du fonctionnement incomplet et anormal de tous les organes de l'économie a pour conséquence une irritation de la substance rénale, et par suite une néphrite parenchymateuse ». Johnson professait la même opinion. Plus récemment, on a cherché à préciser davantage les conditions étiologiques de ces néphrites par auto-intoxication, et voici les principaux types que l'on a été amené à distinguer :

§ 1. — **Néphrite dyspeptique.** — Elle résulte soit d'une alimentation vicieuse, soit de troubles gastro-intestinaux. Déjà, pour Johnson, l'élimination prolongée, à travers les reins, des produits d'une digestion défectueuse, pouvait devenir l'origine de lésions rénales graves. Cette néphrite dyspeptique paraît se produire généralement par l'intermédiaire de l'oxalurie. Nous avons vu la toxicité de l'acide oxalique pour le rein. Or l'oxalurie a été signalée par Bird, Frick, Gallois, comme résultant d'une alimentation vicieuse ou de troubles digestifs. Petteruti l'a observée dans le catarrhe gastro-intestinal chronique. Thomas décrit une néphrite dyspeptique, due à un excès d'oxalates dans l'urine. Enfin l'on sait que l'augmentation des fer-

mentations intestinales élève la toxicité de l'urine. Une alimentation trop animalisée peut encore déterminer une néphrite, en élevant notablement la proportion de l'ammoniaque (Coranda, Gumlich), de l'acide urique (Hermann), et de la créatinine dans l'urine. Mais, ici, l'on confine aux néphrites par hétéro-intoxication.

D'après Hare, les troubles digestifs amèneraient non une véritable insuffisance, mais une atonie du rein et produiraient ainsi l'albuminurie (1).

§ 2. — **Néphrite du surmenage.** — Le surmenage est dû à une auto-intoxication par les déchets du travail musculaire (Peter). Lorsqu'un muscle se contracte, il s'y forme de l'acide lactique aux dépens des hydrates de carbone (Berzélius, Dubois-Reymond, Spiro, Marcuse). On trouve aussi un peu de créatine, de xanthine, d'hypoxanthine, d'acide urique, des acides gras volatils, du phosphate acide de potasse, etc. Si le travail musculaire va jusqu'à la fatigue, la proportion de ces corps augmente considérablement (Helmholtz, Ranke). Liebig a vu la quantité de créatine produite se trouver décuplée dans ces conditions.

Dans le surmenage, les urines se montrent surchargées des corps précédents, tandis que l'urée diminue beaucoup. Le foie ne peut plus transformer tout l'acide lactique, et cet acide apparaît dans l'urine (Araki, Colasanti et Moscatelli). C'est pour la même raison qu'on l'y a trouvé dans le tétanos (Wiebel), l'épilepsie (Araki), le strychnisme (Werther, Araki). De même, l'urine contient des proportions exagérées d'acide urique (Ranke), de créatinine (Grocco, Mosso, Moitessier, Senator), d'ammoniaque (von Noorden). Aussi l'urine des surmenés est-elle hypertoxique (Bouchard, Roger), et l'on conçoit qu'il se produise des lésions rénales (Charrin). Il y a plus : MM. Charrin et Roger ont montré que l'auto-intoxication de surmenage favorise les infections microbiennes. Le surmenage peut donc jouer, vis-à-vis du rein, la même influence indirecte que l'insuffisance hépatique.

(1) English attribuait l'albuminurie de la hernie étranglée à la résorption et élimination par les reins du contenu intestinal plus ou moins altéré. Mais le rôle aujourd'hui bien connu de l'infection dans la pathogénie de certaines complications de l'étranglement herniaire impose sur ce point les plus grandes réserves.

§ 3. — **Néphrite phosphaturique.** — Dernièrement, M. A. Robin a décrit une espèce particulière d'albuminurie, liée à un trouble de la nutrition : l'albuminurie phosphaturique. Elle reconnaîtrait : comme cause prédisposante, l'arthritisme ; comme causes déterminantes, le surmenage nerveux et la suralimentation. Cette albuminurie, qui reste fonctionnelle pendant un temps assez long, pourrait aboutir à une lésion rénale. Déjà Thomas avait signalé la phosphaturie comme une des causes de la néphrite interstitielle.

§ 4. — **Chloro-brightisme.** — M. le professeur Dieulafoy a appelé l'attention sur l'association fréquente des signes de la chlorose avec ceux du brightisme, et a donné à cet état le nom de chloro-brightisme. Cette néphrite qui accompagne la chlorose s'explique, sans doute, par l'irritation du rein due aux produits de désassimilation incomplètement oxydés. En effet, dans toute anémie, il se produit une destruction exagérée d'albuminoïdes, et, en revanche, les oxydations sont diminuées. De plus, il existe fréquemment un certain degré d'insuffisance hépatique, attestée par l'urobilinurie (Hayem, St. Mackenzie). Aussi voit-on augmenter dans l'urine l'acide urique (Bartels, von Jaksch), l'acide lactique (Hoppe-Seyler, von Noorden), les acides sulfoconjugués (Rethers), et ce liquide devient hypertoxique (Senator, Bouchard, Piccini et Conti). Dès lors, il n'est pas étonnant qu'il se produise une néphrite, d'autant plus que le rein est souvent en état de moindre résistance, du fait de l'aplasie artérielle signalée par MM. Lancereaux et Besançon. Peut-être aussi la dyspepsie si fréquente chez les chlorotiques intervient-elle dans certains cas.

§ 5. — **Néphrite par suppression des fonctions de la peau.** — On connaît l'expérience de Fourcault, répétée par Cl. Bernard, Semmola, Edenhuizen, Lomikowsky : en recouvrant des animaux d'un enduit imperméable, on les rend albuminuriques, quelquefois même hématuriques, et ils succombent après avoir présenté des convulsions cloniques, de la somnolence, de la diarrhée et de l'hypothermie. L'autopsie montre une dégénérescence étendue de l'épithélium rénal. Cette néphrite paraît bien être sous la dépendance de la suppression des fonctions cutanées (Valentin, Henle, Donders, etc.). Déjà, en 1860, M. Jaccoud attribuait à cette suppression le passage dans le sang de

matériaux excrémentitiels capables d'altérer l'épithélium sécréteur des reins. En 1873, Johnson reprenait la même idée. M. Bouchard pense également que « ce qui est spécial au vernissage, c'est peut-être la rétention des substances toxiques que la peau doit éliminer ».

En effet, parmi les substances excrétées par la peau, il faut signaler les acides formique, acétique, butyrique, oléique, propionique, caprique, caprylique, des traces de leucine et de tyrosine, etc., corps dont un certain nombre au moins sont toxiques. Edenhuizen, à la suite de nombreuses expériences, attribua les accidents du vernissage à une base volatile, qui, retenue par le corps, serait transformée en ammoniaque et intoxiquerait l'organisme. En tous cas, quelle que soit la substance toxique, sa présence dans le sang n'est pas douteuse, puisque Sokoloff a montré que le sang des animaux vernis, introduit dans le système circulatoire d'animaux normaux, provoque chez ceux-ci la même affection rénale que chez les premiers, quoique à un moindre degré.

De la néphrite du vernissage, on peut rapprocher un certain nombre de néphrites auxquelles leurs conditions d'apparition semblent assigner une pathogénie très analogue. C'est ainsi qu'on a vu survenir une albuminurie persistante au cours de dermatoses étendues et rebelles, et cela en l'absence de toute suppuration de la peau. Dans un cas de Salvioli, par exemple, il s'agissait d'un psoriasis généralisé invétéré, qui avait donné lieu à une glomérulo-néphrite. Sans contester le rôle que peuvent jouer les perturbations circulatoires ou l'infection dans la production de la plupart de ces néphrites, il paraît difficile d'exclure absolument de leur pathogénie l'auto-intoxication. « Il est probable », disent Lecorché et Talamon, « que le passage incessant par le rein de substances destinées normalement à être éliminées par la peau entretient la lésion créée par la perturbation vasculaire, et finit par la rendre permanente et irrémédiable. »

Nous devons signaler également la néphrite qui s'observe à la suite des brûlures étendues de la peau. Les phénomènes qui précèdent la mort reproduisent les différents types de l'urémie : c'est de la somnolence, quelquefois du délire et des contractures, ou de la dyspnée et de la cyanose, souvent aussi des vomissements et de la diarrhée, avec hypothermie. L'urine, rare, contient des cylindres, de l'albumine, de l'hémoglobine, même du sang. Puis viennent l'anurie,

la mort, et l'autopsie montre des lésions rénales. Frerichs avait déjà noté, dans un cas de ce genre, l'altération de l'épithélium des tubuli. Ponfick, chez un malade, trouva des lésions de néphrite parenchymateuse. E. Fränkel, dans trois cas, observa un état trouble, granuleux, de l'épithélium des tubes contournés, avec perte des noyaux. Les cellules se confondaient les unes avec les autres ; elles paraissaient prêtes à se détacher de la paroi. Les glomérules étaient augmentés de volume.

Par quel mécanisme se produisent ces lésions rénales ? Ponfick les attribue à l'hémoglobinurie, mais il reste à expliquer celle-ci. Fränkel, incrimine l'accumulation dans le sang d'un poison qui produirait à la fois la destruction des globules sanguins et la nécrose des épithéliums rénaux. Quant à l'origine de ce poison, Avdakof, en 1876, l'avait attribué à la rétention des sécrétions de la peau. Catiano a cherché à déterminer sa nature : se fondant sur la sécrétion d'acide formique par la peau, et sur la transformation de cet acide en acide prussique sous l'influence de l'eau chaude, il conclut à une intoxication par l'acide prussique produit à la surface de la peau. Enfin, récemment, Kianicine, dans une série d'expériences, a isolé du sang et des organes des animaux brûlés une leucomaïne, qui, après injection, s'élimine en majeure partie par les reins. Elle produit une somnolence entrecoupée de convulsions, un peu de myosis, de la dyspnée, des vomissements et de la diarrhée, de l'albuminurie, avec hypothermie. A l'autopsie, on trouve les reins congestionnés. Quant à l'origine de cette leucomaïne, elle ne serait pas seulement dans la rétention des produits de la peau, mais surtout dans un trouble nutritif de celle-ci amenant une déviation des processus chimiques qui s'y passent. En tous cas, on ne saurait attribuer la production de cette leucomaïne à l'infection des eschares de la peau, car Kianicine l'a retrouvée même dans des brûlures du premier degré.

Ne peut-on rapprocher de la néphrite des brûlures étendues celle qui résulte de l'impression brusque ou prolongée du froid sur la peau ? Johnson l'attribuait à une auto-intoxication par perturbation des fonctions cutanées. Semmola est allé beaucoup plus loin. D'après lui, la pathogénie habituelle du mal de Bright serait la suivante : abolition des fonctions de la peau par l'action lente du froid humide, d'où accumulation de produits excrémentitiels dans le sang, altération

des albuminoïdes qui deviennent inassimilables, et lésions rénales dues au passage de ces albuminoïdes altérées. Récemment, enfin, M. Zilgien, s'appuyant sur les travaux de MM. Bouchard, Brouardel, Gautier, et croyant pouvoir assimiler les produits de sécrétion des cellules de l'organisme aux toxines microbiennes, a admis que le froid, de même qu'il exalte la virulence de certaines de ces toxines (la toxine charbonneuse, par exemple), peut augmenter la toxicité des sécrétions cellulaires. La néphrite *a frigore* serait due à l'altération de l'épithélium rénal résultant du passage de ces toxines cellulaires dans les urines. L'idée est ingénieuse, mais, jusqu'à nouvel ordre, ce n'est qu'une pure hypothèse.

§ 6. — **Albuminurie intermittente.** — Depuis Bostock, un grand nombre d'auteurs ont décrit une variété particulière d'albuminurie, qui a pour caractère d'être peu abondante, intermittente, quelquefois régulièrement périodique, et de coïncider avec une complète intégrité, au moins apparente, de la santé générale. Cette albuminurie « physiologique » s'observe surtout à la suite de la fatigue musculaire ou cérébrale, ou au cours de la digestion. Souvent elle se montre le jour, pour disparaître la nuit. D'après Moxon et Edlefsen, elle serait particulièrement fréquente chez les anémiques.

Si nous signalons ici cette albuminurie, c'est qu'on l'a vue, dans certains cas, aboutir à la néphrite (Landi, von Noorden, Brannan, Hvass).

Engel, Pavy, ont rapporté des cas d'albuminurie intermittente périodique chez des individus atteints de néphrite interstitielle. Johnson considérait même la plupart des albuminuries dites physiologiques comme dues à des néphrites latentes, ou comme le reliquat de néphrites antérieures.

Pour certains auteurs, comme Millard (de New-York), l'albuminurie intermittente serait toujours sous la dépendance d'une lésion rénale. Il s'appuie, pour défendre cette opinion, sur ce qu'il n'est pas rare de voir l'albuminurie disparaître de temps à autre au cours des néphrites les mieux caractérisées. Washburn, M. Brault, pensent également que l'albuminurie dite fonctionnelle est toujours symptomatique d'une lésion rénale, quelque légère qu'elle soit. M. Merklen y voit le résultat d'une sorte de congestion rénale à répétition, amenant un trouble nutritif de l'épithélium glomérulaire.

Tout récemmcnt, Oswald s'est rallié à cctte théoric. Il admct, en s'appuyant sur ncuf obscrvations longucmcnt suivies, quc l'albuminuric cycliquc doit toujours ĉtre rattachée à une néphritc à évolution lentc. En effet, tous scs malades présentèrent dcs accidcnts rappelant ceux de la néphrite ; ils se trouvèrent amćliorés par le traitement de la néphrite.

Or les causes prédisposantes ct déterminantcs de cctte albuminuric (anémie, efforts musculaires, travail cérébral) la rapprochcnt dcs néphrites de la chlorose, du surmenagc et de la phosphaturie.

Aussi Collins, ayant trouvé, chez trois jeunes gens atteints d'albuminurie intermittente, dc très nombreux cristaux d'oxalate dc chaux dans l'urine, tend à attribuer cette albuminurie à l'irritation des tubcs du rein par l'oxalate. Pour MM. Lécorché et Talamon, l'albuminurie intermittente dcs adolescents n'est qu'une albuminurie uricémique, c'cst-à-dirc le premier stade d'une néphrite progressivement atrophique.

Est-cc à dire cependant que l'anémic, les efforts musculaires, le travail cérébral, peuvent créer de toutcs pièces l'altération rénale ? Nous croyons qu'il n'en est généralemcnt pas ainsi. Commc l'on trouve fréquemment, dans les antécédents des malades, soit unc néphrite bien caractérisée, soit même simplement une maladie infectieuse, l'enchaînement habituel des phénomènes pathologiques nous paraît être le suivant :

1° Il cxiste une néphrite *parcellaire* (Lécorché et Talamon), reliliquat d'une néphrite antérieure passée plus ou moins inaperçuc. Peut-ĉtre même, à défaut dc cette néphrite, faut-il admettre, pour quelques cas, un vice congénital, une sorte de porosité anormale (?) de l'épithélium glomérulaire (Leube). En tous cas, il n'y a pas d'albuminurie.

2° Par le fait de toute cause capable d'augmenter la toxicité des urines, la lésion rénale latente reçoit comme un coup de fouet, et l'albuminurie apparaît.

On voit, par cctte revue rapidc et forcémcnt bicn incomplète, que l'auto-intoxication suffit parfois à déterminer, et, en tous cas, aggrave toujours lcs néphritcs. On voit aussi quc la production dc ccs néphritcs par auto-intoxication se trouve sous la dépendancc d'un proccssus uniforme : lorsquc la désassimilation sc trouve exagérće, ou lorsque

les oxydations sont diminuées (maladies par ralentissement de la nutrition), les produits de désintégration de nos tissus s'accumulent dans l'urine. Celle-ci devient hypertoxique, et cette hypertoxicité constitue un danger pour le rein. Il s'y produit des lésions qui ont pour caractère constant d'être des lésions dégénératives. Comme le foie joue normalement un rôle majeur dans l'élaboration des produits de désassimilation, on pourrait dire qu'il intervient toujours dans la production des néphrites par auto-intoxication, soit directement (insuffisance absolue), soit indirectement (insuffisance relative). En tous cas, la connaissance de ces néphrites jette un jour nouveau sur l'étiologie si souvent obscure du mal de Bright.

CONCLUSIONS

La concomitance des altérations hépatiques et rénales est fréquente. Tantôt elles sont dues à l'influence d'une cause commune, tantôt l'affection hépatique est sous la dépendance de l'affection rénale, tantôt enfin celle-ci relève d'une altération organique ou fonctionnelle du foie.

Il y a lieu de distinguer, au point de vue de leur retentissement sur le rein, les affections du foie avec ictère, et celles qui ne s'accompagnent pas d'ictère.

1° *Maladies du foie avec ictère.* — Le passage prolongé des éléments de la bile à travers le rein amène, outre l'infiltration pigmentaire, une désintégration granuleuse, un éclaircissement progressif, et quelquefois une dégénérescence graisseuse de ses épithéliums.

L'expérimentation montre que la part principale, dans la production de ces lésions, revient à l'action des sels biliaires.

2° *Maladies du foie sans ictère.* — Les lésions rénales sont presque aussi fréquentes ici qu'au cours de l'ictère. A part l'infiltration pigmentaire, elles sont semblables aux précédentes.

On peut les reproduire par l'expérimentation. Celle-ci montre que les différents principes anormaux contenus dans l'urine, au cours des maladies du foie, sont presque tous plus ou moins toxiques pour le rein. Les plus toxiques paraissent être les matières extractives (surtout la leucine, la tyrosine, et la taurine).

En somme, les principaux caractères des lésions rénales d'origine hépatique sont les suivants : ce sont des lésions de nature dégénérative, frappant l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes, plus rarement celui des tubes collecteurs. Les glomérules, les vaisseaux, le tissu interstitiel sont intacts. Les altérations n'atteignent généralement qu'un nombre de tubes assez restreint, et se trouvent souvent réparties par petits foyers.

Au point de vue symptomatique, l'influence des affections du foie sur le rein se traduit surtout par des modifications de la diurèse. Mais ces modifications ne sauraient renseigner sur l'état anatomique du rein. A cet égard, l'albuminurie a presque toujours moins de valeur que la présence des cylindres, même hyalins et granuleux.

Les altérations du rein, lorsqu'elles sont un peu étendues, influent d'une manière très fâcheuse sur le pronostic des affections du foie. La présence de lésions rénales n'est cependant pas nécessaire à la production des accidents de l'ictère grave, mais l'état de la diurèse exerce une influence prépondérante sur leur apparition et leur terminaison.

La plupart des lésions rénales que l'on observe dans l'ictère grave doivent être attribuées à l'infection. L'insuffisance hépatique facilite la diffusion de l'agent infectieux ou de sa toxine dans l'organisme, et leur prépare le terrain en faisant du rein un *locus minoris resistentiæ*.

La notion du retentissement des affections du foie sur le rein impose au médecin les obligations suivantes : entretenir la diurèse, donner au malade un régime aussi pauvre que possible en substances toxiques, faire l'antisepsie de l'intestin, éviter tout médicament irritant pour le rein, soustraire autant que possible le malade à toute espèce d'infection.

Les troubles fonctionnels du foie paraissent jouer un rôle dans la pathogénie de certaines lésions rénales de la goutte et du diabète sucré. En ce qui concerne celles du diabète, l'expérimentation permet de penser que l'accumulation des acides dans le sang peut n'être pas étrangère à leur production.

Les altérations rénales dues aux affections hépatiques, à la goutte et au diabète, rentrent dans la catégorie des néphrites par auto-intoxication. On peut y ajouter les néphrites dyspeptique et phosphaturique, celle du surmenage, le chloro-brightisme, la néphrite par suppression des fonctions de la peau, enfin certains cas d'albuminurie intermittente. Toutes ces néphrites sont sous la dépendance soit d'une désassimilation exagérée, soit d'une diminution des oxydations, soit enfin de ces deux causes réunies.

OBSERVATIONS ET EXPÉRIENCES

Toutes les observations et expériences qui suivent nous sont personnelles. Celles des autres auteurs ont été plus ou moins longuement analysées dans le texte, et l'on en trouvera l'indication à la Bibliographie.

I. — **Maladies du foie avec ictère.**

Obs. I. — *Cancer primitif des voies biliaires.* — Homme de 76 ans, journalier. Entré le 20 juillet 1894 à la Pitié, salle Jenner, n° 8.

Jamais de maladies antérieures. Éthylisme douteux. Depuis plusieurs mois, diminution de l'appétit, affaiblissement et amaigrissement progressifs. Ictère datant d'un mois, et de plus en plus foncé.

A l'examen, le foie déborde un peu les fausses côtes ; il est légèrement douloureux à la pression, mais on ne sent aucune tumeur. Pas d'ascite. Pas d'adénopathie inguinale, ni sus-claviculaire. La rate paraît normale. Les urines, de teinte jaune verdâtre, deviennent vert noirâtre par l'addition d'une goutte d'acide nitrique fumant. Pas d'albumine. Pas de sucre. Temp. 37°.

Les jours suivants, l'ictère ne fait que se foncer davantage. La cachexie s'accentue. Plusieurs épistaxis. La température tombe progressivement à 35°. La diurèse diminue de plus en plus : de 500 grammes à l'entrée, elle tombe à 150 gr., puis se supprime.

Urée : 2 gr., 50 par litre (à l'entrée). Pas d'urobiline. Jusqu'à la fin, absence d'albumine.

Mort dans le coma, le 28 juillet.

Autopsie. — *Foie* volumineux (2100 gr.), vert foncé. Vésicule rétractée, ne contenant que quelques gouttes d'un liquide filant, blanchâtre.

La partie supérieure du canal cholédoque, le canal cystique, et le canal hépatique, ne sont plus reconnaissables. Ils sont englobés dans une tumeur irrégulièrement arrondie, qui intéresse un peu de chaque côté le parenchyme hépatique. Cette tumeur, brun noirâtre à l'extérieur, se montre blanche et molle à la coupe.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma à cellules cylindriques.

Pas de noyaux secondaires dans le foie.

Reins. — Un peu volumineux (210 et 220 gr.). Décortication facile. Aspect

brun verdâtre. Sur la coupe, la substance corticale se montre striée de jaune et de vert.

Congestion notable des deux substances.

L'infiltration pigmentaire prédomine nettement dans la substance médullaire, où l'on voit des blocs jaunâtres ou vert noirâtre.

Un certain nombre de tubes contournés ont leur épithélium coloré en jaune ou en vert pâle.

Dans la substance médullaire, les tubes sont remplis de granulations pigmentaires. Sur quelques-uns, on ne distingue plus l'épithélium : on ne voit qu'un cordon de granulations jaunâtres parsemées çà et là de quelques noyaux.

L'épithélium d'un certain nombre de tubes contournés est en désintégration granuleuse. Les limites cellulaires sont moins nettes. Quelques cellules sont desquamées. Les noyaux sont généralement bien conservés. Quelques-uns sont très augmentés de volume, et complètement clairs à leur centre. Enfin quelques cellules épithéliales présentent des gouttelettes graisseuses.

Mêmes lésions dans les branches ascendantes.

Les tubes collecteurs sont sains, à part l'infiltration biliaire. Cependant quelques cellules sont desquamées.

Quelques glomérules sont fibreux, et un certain nombre de vaisseaux ont leurs parois épaissies.

Obs. II. — *Cancer de la tête du pancréas, avec obstruction du cholédoque.* — Homme de 64 ans, entré le 24 janvier 1894.

Aucun antécédent pathologique autre qu'une rougeole à 6 ans. Éthylisme probable.

Depuis neuf mois, le malade a perdu l'appétit, et s'est mis à maigrir. Jamais de vomissements. Ictère depuis trois semaines.

Émaciation extrême. Le foie n'est pas accessible au palper. A la percussion, il ne paraît pas augmenté de volume. On ne sent aucune tumeur abdominale. Rate normale.

Pas d'adénopathie. 700 gr. d'urine, riche en pigment biliaire, sans sucre ni albumine.

Les jours suivants, la cachexie s'accentue, la diurèse tombe à 300 gr. Température normale.

Mort le 7 juillet.

Autopsie. — Cancer de la tête du pancréas avec obstruction du cholédoque. *Foie* vert olive, un peu augmenté de volume. Dilatation des voies biliaires. Pas de noyaux secondaires dans le foie.

Rein. — Relativement peu de pigment dans les deux substances.

Quelques glomérules sont fibreux. Sur un certain nombre d'artères, épaississement de la tunique interne.

L'épithélium des tubes contournés prend très mal les matières colorantes. Par endroits, il est en desquamation. Çà et là, les noyaux ont disparu.

Mêmes lésions dans les branches ascendantes. Quelques cylindres hyalins dans les tubes collecteurs, dont l'épithélium est d'ailleurs sain.

Obs. III (communiquée par notre collègue Bezançon). — *Cancer primitif du pylore, secondaire du pancréas et des ganglions du hile. Compression des voies biliaires.* — Homme de 68 ans, entré le 15 avril 1894 à l'hôpital Andral, avec un ictère foncé datant de six semaines.

Amaigrissement marqué. Dégoût de la viande. Vomissements rebelles alimentaires, jamais hémorrhagiques.

Le foie paraît de volume normal; aucune tumeur appréciable au palper de l'abdomen. Quelques ganglions inguinaux. Dans l'urine, pigment biliaire, résines biliaires, un peu d'urobiline. Pas d'albumine. Pas de glycosurie alimentaire.

Vomissements incessants. Cachexie rapide. Sur la fin, œdème des membres inférieurs. Mort le 4 mai.

Autopsie. — Cancer annulaire du pylore, avec noyau secondaire dans le pancréas. Les ganglions du hile sont réunis en un bloc volumineux, qui comprime le cholédoque.

Foie de volume normal, de teinte vert foncé, sans noyaux secondaires.

Reins un peu volumineux, mous, de teinte brun verdâtre. A l'examen histologique, infiltration pigmentaire abondante dans les tubes des deux substances.

Congestion énorme, à maximum dans la substance médullaire. Les glomérules sont bourrés de globules rouges, sauf quelques-uns qui sont fibreux.

Dans un glomérule, entre le bouquet vasculaire et la capsule, on voit nettement un bloc pigmentaire.

L'épithélium des tubes contournés est en désintégration granuleuse, avec fusion des cellules voisines, et disparition des noyaux. Quelques cellules sont presque complètement claires ; d'autres ne le sont que partiellement, l'éclaircissement débutant autour du noyau. Enfin, çà et là, la membrane propre des tubes est privée de tout revêtement épithélial.

Sur quelques tubes collecteurs, les cellules ont perdu leur noyau, et sont tombées dans la lumière du tube. Enfin quelques-uns contiennent des cylindres hyalins, colorés en jaune pâle. Ces cylindres se retrouvent également dans quelques branches descendantes.

Exp. 1. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,895 gr. — Mort au bout de dix-sept heures.

Foie volumineux et mou. A sa surface et sur les coupes, taches jaune verdâtre, représentant des foyers de nécrose. Ces foyers partent généralement d'un espace porte, ou l'ont pour centre. Ils sont de volume très variable, et de forme ovalaire ou triangulaire.

Les cellules centrales des grands foyers sont volumineuses, claires, et sans noyaux. Elles présentent partout un double contour, formé par la paroi des capillaires.

Les petits foyers, qui présentent la même teinte jaunâtre que la périphérie des grands foyers, montrent l'état de ceux-ci à leur début : cellules colorées par la bile, généralement augmentées de volume, et à ordination trabéculaire moins nette. Sur un certain nombre d'entre elles, il y a disparition du noyau. La zone périphérique de condensation manque sur ces petits foyers.

En dehors des foyers de nécrose, les cellules sont à peu près toutes saines. Quelques-unes seulement sont plus claires.

Les canaux biliaires sont dilatés. Pas de néo-canalicules.

Reins. — A l'œil nu, les reins présentent une teinte jaune verdâtre. Au microscope, ils se montrent congestionnés et farcis de pigment biliaire. Celui-ci existe en presque aussi grande quantité dans la substance corticale que dans la substance médullaire.

Dans la substance corticale, un grand nombre de tubes contournés en sont surchargés, au point que les cellules épithéliales ont disparu, et ont fait place à des amas de granulations pigmentaires. Çà et là, l'épithélium est désorganisé, desquamé en détritus granuleux. L'infiltration pigmentaire se montre tantôt sous forme de granulations, tantôt sous forme de petits blocs.

Dans les parties non infiltrées de pigment, un certain nombre de cellules épithéliales sont pâles, fixent très mal les réactifs. Leurs contours et leurs noyaux sont peu distincts.

Même infiltration pigmentaire et même dégénérescence de l'épithélium des branches ascendantes.

Les tubes collecteurs sont sains. Pas de pigment dans les glomérules.

Exp. 2. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,760 gr. — Mort au bout de vingt-sept heures. Le lendemain de l'opération, l'urine donna la réaction de Gmelin, peu accusée. Pas d'albumine.

Foie. — Rempli de foyers de nécrose, de dimensions variables, depuis un quart de lobule jusqu'à deux ou trois lobules. Ces foyers partent toujours d'un espace porte, et s'étendent plus ou moins loin vers la veine centrale, qu'ils atteignent quelquefois. Leur forme est irrégulièrement arrondie.

Dans ces foyers, les cellules sont devenues complètement claires, avec perte de noyau ; sur quelques-unes, cependant, on retrouve quelques granulations, ou un noyau mal coloré. Les cellules de la zone périphérique, diminuées de volume, fixent énergiquement les réactifs.

Dans l'intervalle de ces foyers, les cellules sont aplaties par les capillaires très dilatés ; leurs noyaux sont encore visibles, mais très pâles, et leur protoplasma tend à devenir homogène.

D'autres sont infiltrées de pigment. Par endroits, on note une tendance manifeste du parenchyme à l'évolution nodulaire, en dehors des foyers de nécrose.

Dans quelques grands espaces portes, on voit les lymphatiques remplis de pigment biliaire.

L'épithélium des canalicules biliaires est en desquamation. Quelques néo-canalicules biliaires. Pas d'infiltration embryonnaire. Quelques thrombus fibrino-globulaires dans les veines portes et sus-hépatiques.

Reins. — Congestion très marquée. Pas de pigment.

Les tubes collecteurs sont sains.

Désintégration granuleuse et desquamation de l'épithélium de quelques tubes

contournés. Contenu granuleux dans quelques branches descendantes de Henle. L'épithélium de quelques-unes de ces branches est en voie de désintégration.

Exp. 3. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,740 gr. — Mort au bout de trente-six heures.

Le lendemain de l'opération, ni réaction de Gmelin, ni albumine.

Le *foie* présente de nombreux îlots de nécrose. La plupart de ces îlots partent d'un espace porte ; quelques petits sont en plein lobule ; sur les plus grands, les mailles sont rompues au centre, laissant un espace vide. La périphérie est condensée, et envahie par de nombreuses cellules embryonnaires.

En dehors des foyers de nécrose, beaucoup de cellules sont infiltrées de pigment, ou tendent à devenir claires.

Les canaux biliaires d'une certaine taille sont extrêmement dilatés. Certains ont perdu presque tout leur revêtement épithélial. Très peu de néo-canalicules biliaires. Dans un certain nombre de veines sus-hépatiques, thrombus fibrineux ; çà et là, on y distingue une cellule hépatique plus ou moins altérée.

Quelques foyers hémorrhagiques.

Reins. — Congestion notable. Pas de pigment. Un certain nombre de tubes contournés offrent un éclaircissement avec émiettement de leurs cellules dans la lumière du tube, où l'on trouve un amas granuleux, contenant parfois quelques noyaux. D'autres cellules sont en voie d'éclaircissement, soit autour du noyau, soit vers la lumière du tube. Quelquefois on distingue seulement dans la cellule un réticulum granuleux pâle allant du noyau à la périphérie.

Les tubes collecteurs renferment quelques cylindres hyalins.

Exp. 4. — *Ligature simple du cholédoque.* — Lapin 1,830 gr. — Mort au bout de quatre jours. Le lendemain de l'opération, 200 gr. d'urine verdâtre. Le surlendemain, 100 gr. de la même urine. Le troisième jour, 70 gr. d'urine verdâtre, devenant vert foncé par l'addition d'une goutte d'acide nitrique fumant. Subictère des conjonctives. Pas d'albumine.

Foie. — Quelques foyers de nécrose seulement. Dans l'intervalle de ces foyers, la plupart des cellules sont saines. Pas d'infiltration embryonnaire dans les espaces portes.

Rein. — Le rein ne présente pas trace de pigment. Congestion marquée de la substance médullaire. Quelques tubes contournés offrent un émiettement granuleux du protoplasma de leurs cellules ; çà et là, perte du noyau. Les branches ascendantes présentent les mêmes altérations, mais elles sont atteintes en bien plus grand nombre. Les tubes collecteurs sont sains.

Exp. 5. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,860 gr. — Survie de quatre jours. A partir du lendemain de l'opération, urines verdâtres, mais jamais de réaction de Gmelin bien nette. Léger nuage d'albumine le dernier jour.

Rein. —Congestion marquée. Pas de pigment.

Les tubes contournés ont leur épithélium en désintégration granuleuse sur

bien des points. Certaines cellules ont leur protoplasma clair autour du noyau, ou vers la lumière du tube. Sur quelques-unes, ce processus simule même la vacuolisation, mais la zone claire est irrégulière. Quelquefois c'est la partie profonde de la cellule qui s'éclaircit, et le protoplasma est refoulé vers la lumière du tube. Enfin quelques cellules sont complètement claires; on n'y voit plus que le noyau. Çà et là, quelques noyaux sont clairs également à leur centre.

Les tubes collecteurs sont sains, ainsi que les glomérules.

Exp. 6. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,730 gr. — Mort au bout de quatre jours. Urines verdâtres : 80 gr. le 2e jour, 60 le 3e, 30 le 4e. La réaction de Gmelin resta douteuse, et il n'y eut que des traces d'albumine. Ictère conjonctival progressif du 2e au 4e jour.

Foie. — Ilots assez nombreux de nécrose. Un certain nombre d'entre eux sont envahis à leur périphérie par des cellules embryonnaires. Sur quelques points, tendance à la disposition nodulaire.

Desquamation des canalicules biliaires. Quelques néo-canalicules.

Les veines centrales sont dilatées et remplies de globules sanguins.

Dans l'intervalle des foyers de nécrose, un certain nombre de cellules se colorent mal.

Rein. — Congestion marquée. Pas de pigment.

Tubes contournés : quelques-uns ont leur épithélium éclairci et émietté dans la lumière du tube. Sur d'autres cellules, éclaircissement vacuoliforme. Ces altérations sont groupées par petits foyers assez nombreux. Les branches ascendantes offrent les mêmes altérations. Les branches descendantes sont intactes, de même que les tubes collecteurs. Les glomérules sont sains. Les vaisseaux et le tissu interstitiel sont normaux.

Exp. 7. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Lapin 1,920 gr. — Survie de cinq jours. Réaction de Gmelin. Léger nuage d'albumine les deux derniers jours.

Foie. — Nombreux foyers de nécrose. Infiltration embryonnaire à la périphérie de ces foyers.

Dilatation marquée des capillaires, au voisinage des veines centrales. Quelques cellules, au contact des espaces portes, se colorent mal ou ont l'aspect trouble.

Rein. — Désintégration granuleuse et éclaircissement de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes. Un grand nombre de ces tubes sont atteints. Des cylindres hyalins ou granuleux pâles se voient dans les branches descendantes et les tubes collecteurs, dont quelques-uns n'ont plus qu'une légère bordure protoplasmique le long de leur membrane propre.

Exp. 8. — *Ligature simple du cholédoque.* — Lapin 1,845 gr. — Mort au bout de neuf jours. Pas de réaction de Gmelin, malgré la teinte verdâtre des urines ; un peu d'albumine les derniers jours.

Foie. — Quelques petits foyers de nécrose. Dilatation des capillaires radiés, surtout au voisinage des veines centrales, d'où aplatissement des trabécules, et, sur quelques points, véritable aspect réticulé du parenchyme hépatique. Catarrhe des canalicules biliaires. Quelques grains de pigment biliaire dans les grands espaces portes (sans doute dans les lymphatiques).

Rein. — Congestionné. Pas de pigment. Quelques tubes contournés ont, sur une petite partie de leur trajet, leur épithélium mal coloré. Mais la plupart sont sains.

Exp. 9. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Cobaye 670 gr. — Mort au bout de trois jours. Réaction de Gmelin douteuse. Pas d'albumine.

Rein. — Extrêmement congestionné. Pas de pigment.

Éclaircissement de l'épithélium d'un certain nombre de tubes contournés, soit autour du noyau, soit dans la partie attenante à la lumière du tube. Çà et là, disparition des noyaux. Mêmes altérations dans les branches ascendantes. Les tubes collecteurs sont sains.

Exp. 10. — *Ligature simple du cholédoque.* — Cobaye 690 gr. — Survie de vingt-deux jours. Urines légèrement verdâtres, mais ne donnant pas la réaction de Gmelin. Pas d'albumine.

L'autopsie montre que la ligature s'est desserrée, et que le cholédoque est resté perméable.

Foie. — Pas de foyers de nécrose. Dilatation très marquée des capillaires centro-lobulaires. Par endroits, aspect de foie interverti. Un certain nombre de trabécules sont aplaties et se colorent mal.

Rein. — Congestion marquée. Pas de pigment.

Les tubes contournés sont généralement sains. A peine existe-t il çà et là quelques cellules épithéliales claires.

Exp. 11. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Chien. — Le lendemain de l'opération, abattement, inappétence. Pas d'ictère. 400 gr. d'urine non albumineuse.

Le surlendemain, subictère des conjonctives. Réaction de Gmelin. 260 gr. d'urine. Pas d'albumine.

Le troisième jour, coma. Mort dans la nuit.

Foie. — Volumineux, mou, brun, un peu verdâtre.

Dilatation marquée des capillaires voisins de la veine centrale, avec aplatissement des travées cellulaires. Les cellules tendent à s'éclaircir : quelques-unes sont complètement claires, avec ou sans conservation du noyau. Çà et là, disposition nodulaire au voisinage des espaces portes. Par endroits, au contact de ces espaces, les cellules hépatiques prennent une forme allongée et une disposition radiée.

Dilatation des canalicules biliaires. Pas de foyers de nécrose. Pas d'infiltration embryonnaire.

Reins. — Congestionnés. Un peu de pigment biliaire dans quelques tubes. Çà et là, dans les tubes contournés et les branches ascendantes, certaines cellules se colorent mal. D'autres sont en désintégration granuleuse, ou tendent à s'éclaircir, soit autour du noyau, soit vers leur base. Un certain nombre de noyaux sont plus distincts ou ont disparu. Quelques cylindres hyalins dans les tubes collecteurs, dont l'épithélium est généralement intact. Cependant quelques cellules paraissent fusionnées et ont perdu leur noyau.

Exp. 12. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Chien. — Quelques vomissements après l'opération (faite sous le chloroforme). Le lendemain, réaction de Gmelin. Pas d'ictère des conjonctives. 320 gr. d'urine sans albumine. Le surlendemain, ictère conjonctival. Pas d'albumine.

Le 4e jour, 350 gr. d'urine non albumineuse.
— 5e — 300 — —
— 6e — 350 — —
— 7e — 200 — —
— 8e — quelques convulsions généralisées. Mort.

Foie. — Volumineux, brun verdâtre.

Dilatation des capillaires, d'où aplatissement des trabécules, dont les cellules ont leurs contours et leurs granulations moins nettes. Les travées sont même rompues sur quelques points. Par endroits, tendance manifeste à l'évolution nodulaire. Ailleurs, aspect de foie interverti. Pas de foyers de nécrose. Dilatation des canalicules biliaires, dont l'épithélium est devenu cubique. Pas d'infiltration embryonnaire. Pas de pigment.

Rein. — Congestion. Dégénérescence graisseuse d'un certain nombre de tubes contournés. Çà et là, désintégration granuleuse. Mêmes altérations dans les branches ascendantes.

Quelques tubes collecteurs ont leur épithélium desquamé, et contiennent des amas granuleux.

Exp. 13. — *Section du cholédoque entre deux ligatures.* — Chien. — Le lendemain de l'opération, réaction de Gmelin douteuse. Pas d'ictère des conjonctives. 500 gr. d'urine légèrement albumineuse.

Le troisième jour, légère teinte subictérique des conjonctives. Réaction de Gmelin. 340 gr. d'urine. L'albumine est douteuse.

Le 4e jour 300 gr. d'urine. Pas d'albumine.
— 5e — 300 — —
— 6e — 320 — —
— 7e — 150 — — L'animal ne mange plus. Il boit constamment.

Le huitième jour : coma et mort.

Foie. — Énorme dilatation des capillaires, surtout centro-lobulaires. Les cellules voisines sont aplaties. Quelques-unes sont infiltrées de pigment sanguin,

d'autres contiennent du pigment biliaire, enfin un certain nombre sont presque complètement claires, sans noyau.

Pas de foyers de nécrose. Pas d'infiltration embryonnaire, ni de néo-canalicules biliaires.

Rein. — Congestion. Pas de pigment.

Désintégration granuleuse d'un grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes, dont la lumière, élargie, contient des détritus granuleux mal colorés. Çà et là, un peu de dégénérescence graisseuse. Sur d'autres cellules, éclaircissement vacuoliforme autour ou au voisinage du noyau.

Les tubes collecteurs contiennent des cylindres hyalins, et quelques cylindres granuleux. Un certain nombre d'entre eux sont malades : leurs cellules sont émiettées dans la lumière du tube.

Exp. 14. — *Injection d'eau bouillie dans le cholédoque.* — Lapin 1,715 gr. Injection de 10 centim. cubes d'eau bouillie dans le cholédoque, par l'ampoule de Vater (procédé de M. Roger).

Le lendemain : 200 gr. d'urine claire, sans pigment biliaire ni albumine.

Le surlendemain : 200 gr. de la même urine.

Le troisième jour : 260 gr. d'urine légèrement albumineuse. Pas de pigment.

Le quatrième jour : 210 gr. — nettement — —

Du 5e au 9e, 200 à 260 gr. d'urine, sans albumine ni pigment.

On le sacrifie le dixième jour.

Foie. — Quelques foyers de nécrose. Dans l'intervalle, les cellules sont saines.

Rein. — Aucune altération appréciable.

Exp. 15. — *Injection de nitrate d'argent dans le cholédoque.* — Lapin 1,810 gr. Injection de 1 centim. cube de nitrate d'argent à 2, 8 p. 100 dans le cholédoque. Jamais de subictère ni de réaction de Gmelin. Pas d'albumine. Mort le troisième jour.

Foie. — Marbré de taches jaunes. Très mou. Foyers de nécrose nombreux et très volumineux. Quelques-uns comprennent plusieurs lobules. Ils partent des espaces portes, ou rayonnent autour d'eux. A la périphérie de ces foyers, zone de condensation cellulaire. En dehors de ces foyers, beaucoup de cellules voisines des espaces portes ont un protoplasma homogène. Leur noyau a disparu. D'autres sont complètement claires, comme celles des foyers. Enfin un assez grand nombre de cellules sont à la fois claires et arrondies. A première vue, on dirait qu'il s'agit d'une perte de substance ; mais, sur quelques-unes d'entre elles, on distingue, à un fort grossissement, quelques restes de protoplasma. Çà et là, plusieurs de ces cellules devenues vésiculeuses sont fondues entre elles.

Quelques cellules sont infiltrées de pigment biliaire.

Catarrhe des canalicules biliaires. Légère infiltration embryonnaire dans certains espaces portes, à la périphérie des foyers de nécrose. On voit même,

çà et là, quelques cellules embryonnaires dans l'intérieur des cellules nécrosées.

Reins. — Volumineux. Légère désintégration granuleuse dans un certain nombre de cellules des tubes contournés et des branches ascendantes.

Exp. 16. — *Injection de nitrate d'argent dans le cholédoque.* — Lapin 1,760 gr. Injection de 1 centim. cube de la même solution de nitrate d'argent. Pendant l'opération, légère hémorrhagie ; le lendemain, ni pigment biliaire, ni albumine dans l'urine. Mort le surlendemain.

Foie. — Même état que dans l'expérience précédente. La plupart des cellules hépatiques sont malades.

Reins. — Congestionnés. Quelques cellules des tubes contournés et des branches ascendantes sont en voie d'éclaircissement ; d'autres sont complètement émiettées dans la lumière des tubes.

Exp. 17. — *Injection de nitrate d'argent dans le cholédoque.* — Lapin 1,690 gr. Même injection. Le lendemain, traces d'albumine dans l'urine. Pas de pigment. Mort le surlendemain.

Foie. — Marbré de taches jaune verdâtre. Nombreux foyers de nécrose. Dégénérescence vésiculeuse d'un grand nombre de cellules. Pas d'infiltration embryonnaire.

Rein. — Congestionné. Désintégration granuleuse des tubes contournés. Desquamation de l'épithélium de quelques tubes collecteurs.

Exp. 18. — *Injection de nitrate d'argent dans le cholédoque.* — Lapin 1,580 gr. Même injection. Le surlendemain, réaction de Gmelin ; pas d'albumine. Mort le cinquième jour.

Foie. — Nombreux foyers de nécrose. En outre, dans presque toutes les trabécules, un certain nombre de cellules sont en état de nécrose ou de dégénérescence vésiculeuse.

Rein. — Congestion. Éclaircissement partiel de l'épithélium, dans un assez grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes. Çà et là, éclaircissement du noyau. Certaines cellules sont tombées dans la lumière des tubes sous forme de blocs poussiéreux, sans noyaux.

Cylindres hyalins et granuleux dans les tubes collecteurs.

Exp. 19. — *Injection d'acide acétique dans le cholédoque.* — Lapin 1,700 gr. Injection de 10 centim. cubes d'une solution d'acide acétique à 3 p. 100 dans le cholédoque. Réaction de Gmelin le surlendemain. Pas d'albumine. Mort le soir même.

Foie. — Nombreux foyers de nécrose au voisinage des espaces portes. En dehors de ces foyers, beaucoup de cellules sont infiltrées de pigment biliaire. Çà et là, quelques vacuoles.

Certaines cellules ont leur protoplasma homogène et leur noyau à peine

visible. Dans la zone périphérique des foyers de nécrose, dilatation des capillaires et tassement des cellules.

Par endroits, évolution nodulaire manifeste.

Desquamation des canalicules biliaires. Pas de néo-canalicules. Légère infiltration embryonnaire dans quelques espaces portes.

Rein. — Congestion. Quelques tubes contournés ont leur épithélium en voie de désintégration granuleuse.

Exp. 20. — *Injection d'acide acétique dans le cholédoque.* — Lapin 1,820 gr. Même injection. Réaction de Gmelin, d'ailleurs peu nette, le lendemain et le surlendemain. Pas d'albumine. Mort au bout de cinq jours.

Foie. — Foyers de nécrose. Légère infiltration embryonnaire dans quelques espaces portes.

Rein. — Un peu congestionné. Dans les tubes contournés, éclaircissement de quelques cellules épithéliales du côté de la lumière, avec conservation du noyau en général; quelquefois, cependant, celui-ci est pâle, ou bien il ne reste plus qu'une bordure protoplasmique basale, déchiquetée, avec le noyau. Ces lésions se trouvent réparties par petits foyers. Mêmes lésions sur les branches ascendantes. Fusion des cellules et perte du noyau sur quelques branches descendantes et quelques tubes collecteurs. Ces derniers contiennent des cylindres hyalins.

Exp. 21. — *Injection d'acide acétique dans le cholédoque.* — Chien. Injection de 30 centim. cubes d'une solution à 1,5 p. 100. Le lendemain, 325 gr. d'urine à reflets verdâtres, sans réaction de Gmelin bien nette. Traces d'albumine.

Le surlendemain, 320 gr. de la même urine.

Le quatrième jour, 250 gr. d'urine vert foncé. Réaction de Gmelin très accusée. Traces d'albumine. Diarrhée bilieuse.

Le cinquième jour, 220 gr. de la même urine.

Le sixième jour, 260 gr. de la même urine. Pas d'albumine.

Le septième jour, 275 gr. d'urine claire, à reflets verdâtres.

Le huitième jour, 300 gr. d'urine complètement claire. La réaction de Gmelin ne se produit plus.

Les jours suivants, l'animal se rétablit complètement.

Exp. 22. — *Injection intra-veineuse d'urine ictérique.* — Lapin 1,575 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, d'une urine ictérique très foncée (ictère par cancer primitif des voies biliaires). Pas de diurèse pendant l'opération. Au 90e centim. cube, mort.

Exp. 23. — *Injections intra-veineuses d'urine ictérique.* — 10 août. Lapin 1,695 gr. Injections dans la veine de l'oreille, de 5 centim. cubes de l'urine précédente.

Du 11 au 17. Même injection tous les jours. Ni pigment, ni albumine dans l'urine.

Le 18. Injection de 30 centim. cubes.

Le 19. L'animal est trouvé mort.

Rein. — Congestion très marquée. Pas de pigment. Un petit foyer hémorrhagique dans la substance corticale.

Désintégration granuleuse de quelques tubes contournés. Quelques noyaux paraissent en état de vacuolisation.

Contenu granuleux dans la lumière de quelques tubes collecteurs, dont l'épithélium est sain.

Exp. 24. — *Injection intra-veineuse d'urine ictérique.* — Lapin 1,790 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de l'urine ictérique du chien de l'expérience 21. Mort au 180e centim. cube. Pendant l'injection, polyurie et diarrhée bilieuse.

Exp. 25. — *Injections intra-veineuses d'urine ictérique.* — 7 juillet. Lapin 2,375 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'urine ictérique.

Le 9. Même injection. Ni pigment biliaire, ni albumine, dans l'urine.

Le 10. — Mort immédiatement après.

Rein. — Aucune altération appréciable des épithéliums.

Exp. 26. — *Injections intra-veineuses de fiel de bœuf.* — 18 mai. Lapin 1,585 gr. Injection de 5 centim. cubes de fiel de bœuf (stérilisé à l'autoclave).

Le 20. Injection de 10 centim. cubes. Légère réaction de Gmelin.

Le 21. Injection de 10 centim. cubes. Pas d'albumine. Pas de pigment.

Les oreilles deviennent gonflées, très rouges, et tombent. Les jours suivants, gangrène des oreilles. Mort le 1er juin.

Rein. — Congestion. Petit foyer hémorrhagique au niveau de la zone intermédiaire (le sang est épanché dans le tissu interstitiel et dans une branche descendante).

Tubes contournés : sur quelques-uns, par petits foyers, épithélium très pâle, fixant à peine les réactifs colorants, avec limites cellulaires indécises ; sur quelques autres, épithélium en désintégration granuleuse, avec perte du noyau. Un certain nombre de cellules sont claires dans leur partie attenante à la lumière du tube ou autour du noyau. Enfin, quelques noyaux sont déformés, allongés, et éclaircis. Mêmes altérations dans quelques branches ascendantes.

Les tubes droits contiennent quelques détritus granuleux.

Exp. 27. — *Injections intra-veineuses d'une solution d'extrait de fiel de bœuf.* — 2 juin. Lapin 1,680 gr. Injection intra-veineuse de 5 centim. cubes d'une solution d'extrait de fiel de bœuf au 10e (1 gr. d'extrait = 7 gr. de bile filtrée, débarrassée du mucus).

Une heure et demie après l'injection, extirpation du rein gauche, légèrement jaunâtre.

Le 3. Même injection.

Le 4. — Œdème inflammatoire très marqué des deux oreilles. Réaction de Gmelin douteuse. Pas d'albumine. Mort le jour même.

Rein extirpé. — Un certain nombre de cellules des tubes contournés et des branches ascendantes sont infiltrées de pigment. Pas d'autres altérations.

Second rein. — Pas de pigment. Éclaircissement vacuoliforme des cellules de pas mal de tubes contournés. Émiettement du protoplasma dans la lumière élargie. Çà et là, disparition de quelques noyaux. Contenu granuleux dans quelques branches descendantes.

Sur quelques tubes collecteurs, limites cellulaires et noyaux moins nets, ou même éclaircissement presque total.

Disposition des lésions par petits foyers.

Exp. 28. — *Injection intra-veineuse de bilirubine.* — Lapin 1,580 gr. Injection intra-veineuse de 5 centim. cubes d'une solution de bilirubine à 0,05 p. 10. Le lendemain, réaction de Gmelin douteuse. L'animal est sacrifié. Teinte ictérique des organes, surtout des poumons et des reins.

Rein. — Teinte jaunâtre diffuse de l'épithélium des branches ascendantes et de quelques tubes contournés. Quelques cellules sont en voie de désintégration granuleuse.

Éclaircissement et déformation de certains noyaux.

Exp. 29. — *Injection intra-veineuse de bilirubine.* — Lapin 1,660 gr. Injection intra-veineuse de 9 centim. cubes d'une solution de bilirubine à 0,05 p. 20. Le lendemain, extirpation du rein droit, de teinte jaunâtre.

Œdème et rougeur de l'oreille. L'animal est sacrifié trois jours après.

Rein extirpé. — Ce qui frappe immédiatement, à l'examen microscopique, c'est la teinte jaune rougeâtre des branches ascendantes et de quelques tubes contournés. L'épithélium est coloré d'une manière diffuse, sans dépôt de cristaux de matière colorante.

A part cette teinte spéciale, il n'y a que très peu de lésions. Quelques cellules sont en voie d'éclaircissement. Çà et là, les noyaux ont disparu.

Second rein. — Pas de coloration spéciale des épithéliums. Quelques cellules sont en partie claires.

Exp. 30. — *Injections intra-veineuses de bilirubine.* — Lapin 1,575 gr. Injection intra-veineuse de 5 centim. cubes d'une solution de bilirubine à 0,05 p. 25. Le lendemain, injection de 4 centim. cubes de la même solution. L'animal est sacrifié trois jours après. Les organes ont leur teinte normale. Aucune altération appréciable des reins.

Exp. 31. — *Injection intra-veineuse de taurocholate de soude.* — Lapin 1,800 gr. Injection de 1 centim. cube d'une solution de taurocholate de soude au 10°. Trouvé mort le lendemain.

Foie énorme (90 grammes), très congestionné. Dilatation très marquée des capillaires centro-lobulaires.

Rein. — L'épithélium de quelques tubes contournés est mal coloré, clair vers la lumière du tube ; parfois il ne reste plus que le noyau. Mêmes lésions dans quelques branches ascendantes.

Exp. 32. — *Injections intra-veineuses de taurocholate de soude.* — 11 mai. Lapin 1,800 gr. Injection d'un demi-centim. cube de la même solution.

Le 15. Même injection. Pas d'albumine.

Le 17. — — Traces d'albumine. Oreilles enflées.

Trouvé mort le lendemain.

Congestion hépatique, mais moins prononcée que chez le précédent.

Reins. — Congestionnés. Sur un grand nombre de tubes contournés, tendance à l'éclaircissement de l'épithélium, dans sa partie attenante à la lumière du tube, ou autour du noyau. Parfois toute la cellule est claire, sauf un mince réseau filamenteux qui relie le noyau à la périphérie. Çà et là, les noyaux se colorent mal ; ailleurs, ils tendent à s'éclaircir : on n'y distingue plus de nucléoles.

Mêmes lésions sur les branches ascendantes.

Dans quelques tubes collecteurs, les cellules sont fusionnées entre elles, et ont perdu leur noyau. Certains de ces tubes renferment des cylindres hyalins.

Exp. 33. — *Injections intra-veineuses de taurocholate de soude.* — 16 mai. Lapin 1,900 gr. Injection, dans la veine, de 1 centim. cube d'une solution de taurocholate de soude à 6 p. 100.

Le 18. Même injection.

Le 21. — — Traces d'albumine.

22 mai. Oreilles rouges et enflées.

Mort le lendemain.

Foie. — Très congestionné. Grande dilatation des capillaires centro-lobulaires, d'où quelquefois véritable aspect caverneux. Dans certains lobules, la dilatation capillaire s'étend, tout en diminuant, jusqu'au voisinage des espaces portes.

Rein. — Congestionné. Les glomérules sont bourrés de globules rouges.

Tubes contournés : le protoplasma tend à devenir clair dans la partie attenante à la lumière du tube. Le noyau est accolé à la partie basale conservée. Quelquefois toute la cellule est claire, avec conservation du noyau, qui cependant se colore un peu moins fortement. Sur certains tubes, désintégration granuleuse de cette partie attenante à la lumière. Çà et là, elle est tombée dans la cavité du tube, sous forme d'une masse granuleuse pâle, où l'on aperçoit quelques noyaux. Un certain nombre de tubes sont intacts. Tantôt toutes les cellules d'un tube sont atteintes, tantôt quelques-unes seulement, et à différents degrés.

Branches ascendantes : mêmes lésions.

Tubes collecteurs : un grand nombre sont normaux. D'autres ont leur épi-

thélium éclairci et émietté partiellement. Sur quelques-uns d'entre eux, on voit nettement les contours épithéliaux conservés, ainsi que le noyau, avec toute la partie basale de la cellule devenue claire. Ailleurs, les noyaux tendent eux-mêmes à disparaître. Dans quelques tubes, gonflement des cellules, effaçant la lumière centrale. Quelques cylindres hyalins et granuleux.

Exp. 34. — *Injections intra-veineuses de glycocholate de soude.* — 18 juillet. Lapin 2,140 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de 1 centim. cube d'une solution de glycocholate de soude au 20e.

19 juillet. Même injection.

Le 20. Thrombose veineuse et œdème des oreilles, d'où impossibilité de continuer les injections. Pas d'albumine.

Le 22. Pas d'albumine. Diarrhée abondante.

Le 28. Traces d'albumine.

Le 29. Pas d'albumine.

Mort le 31 juillet.

Foie. — Très congestionné.

Rein. — Un certain degré de congestion des deux substances. Tubes contournés : sur quelques-uns, le bord libre de l'épithélium est un peu irrégulier ; sur quelques autres, disparition des limites cellulaires et des noyaux. Certains d'entre eux, sur une faible étendue, ont leur épithélium devenu plus clair, fixant moins bien les matières colorantes.

Sur quelques tubes, éclaircissement de toute la partie centrale du protoplasma, la partie basale et la bordure restant seules colorées. Exceptionnellement, éclaircissement de la partie basale seule. Tubes collecteurs : sur quelques-uns, tendance de l'épithélium à l'éclaircissement.

Exp. 35. — *Injections intra-veineuses de glycocholate de soude.* — Lapin 1,845 gr.

23 juillet. Injection, dans la veine de l'oreille, de 1 1/2 centim. cube d'une solution de glycocholate de soude à 0,10 p. 5.

Le 24. Même injection.

Le 25. Œdème et rougeur des oreilles. Même injection sous la peau.

Le 26. Même injection. Albuminurie très appréciable.

Le 27. Même injection. Peu après, quelques convulsions cloniques, puis toniques, suivies de raideur tétanique. Mort.

Foie. — Congestion. Aspect foncé du centre des lobules.

Reins. — Très congestionnés, surtout au niveau de la zone intermédiaire. Glomérules gorgés de sang.

Tubes contournés : dans quelques-uns, émiettement des cellules vers la lumière du tube. Dans d'autres, éclaircissement partiel du protoplasma cellulaire. En général, le noyau est dans la partie protoplasmique conservée ; quelquefois, cependant, il est dans la partie claire ; souvent il est peu distinct.

Sur certains tubes contournés, on voit, soit dans l'épithélium, soit dans la

cavité du tube, çà et là, des figures arrondies ou ovalaires, dont le volume est le triple ou le quadruple de celui d'un noyau normal, et dont le centre est complètement clair. Sur d'autres figures semblables, mais plus petites, on aperçoit un ou deux nucléoles. Il s'agit donc de noyaux dégénérés.

Branches ascendantes : mêmes lésions.

Dans les anses de Henle et les tubes collecteurs, quelques cylindres hyalins et granuleux.

II. — Maladies du foie sans ictère.

Obs. IV. — *Cirrhose atrophique.* — Femme de 44 ans, blanchisseuse, entrée le 2 août 1893 à la Charité, salle Briquet, n° 3.

Pleurésie à 8 ans. Une grossesse à 24 ans. Éthylisme manifeste. Malade depuis plusieurs mois : troubles digestifs, vomissements alimentaires, oppression après les repas. Le ventre a augmenté de volume depuis deux mois. Ascite abondante. Le foie paraît rétracté. Urines rares (700 gr.), riches en urates, non albumineuses. Première ponction le 7 août. Deuxième ponction le 23. Cachexie rapide. Mort le 25.

Foie. — Rétracté et dur, à surface granuleuse. Cirrhose péri et extra-lobulaire. Un certain nombre de cellules sont en dégénérescence graisseuse, isolément ou par foyers. En somme, peu de cellules normales.

Rein. — Quelques glomérules sont fibreux. Désintégration granuleuse et chute de l'épithélium sur quelques tubes contournés, qui ont leur lumière élargie. Mêmes lésions sur quelques branches ascendantes.

Les tubes collecteurs sont sains.

Obs. V. — *Cirrhose atrophique.* — (Pièces communiquées par M. Ménétrier.)

Foie. — Type de cirrhose monocellulaire. Pas un lobule n'est respecté, et toutes les cellules sont séparées les unes des autres, dissociées, par du tissu fibrillaire ; çà et là, cellules en dégénérescence graisseuse.

Rein. — Quelques glomérules sont fibreux. Épaississement de la paroi de quelques artères (surtout de la tunique interne). Un grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes ont leur épithélium en état de dégénérescence granuleuse ou granulo-graisseuse. L'épithélium se colore mal par les réactifs ordinaires. Çà et là, il est desquamé dans la lumière du tube.

Dans les tubes collecteurs, quelques cellules seulement sont en état de désintégration granuleuse. Cylindres hyalins et granulo-graisseux.

Obs. VI. — *Cirrhose atrophique.* — (Pièces communiquées par notre collègue Boix.)

Foie. — Cirrhose surtout péri-lobulaire, mais envahissant un peu les lobules ; quelques foyers d'évolution nodulaire. Dégénérescence graisseuse d'un certain nombre de cellules.

Rein. — Etat fibreux de quelques glomérules. Pas d'altérations épithéliales appréciables.

Obs. VII. — *Cancer primitif du foie.* — Homme de 73 ans, brocanteur, entré le 23 mai 1894 à la Pitié, salle Jenner, n° 11.

Rougeole à 9 ans, variole à 11 ans. Pas d'éthylisme.

La maladie actuelle date de cinq mois. Inappétence, surtout pour la viande ; jamais de vomissements. Amaigrissement croissant. Depuis deux mois, essoufflement et palpitations ; œdème des membres inférieurs depuis huit jours.

Le foie, lisse, déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Il est un peu douloureux. Pas de tumeur gastrique appréciable.

Pas d'adénopathie ; quelques nodosités dures, enchâssées dans la peau de l'abdomen. Frottements pleuraux à la base droite. Temp. 36°,6.

Un litre d'urine, avec un peu d'albumine. Urée 3 gr., 3. Pas d'urobiline.

Le malade succombe cinq jours après son entrée.

Foie. — Très volumineux (2,200 gr.). Cancer massif, du type alvéolaire à cellules polymorphes.

Rein. — Quelques glomérules sont en voie de transformation fibreuse. Sur quelques tubes contournés, épithélium en désintégration granuleuse, avec perte des noyaux.

Tubes collecteurs sains.

Obs. VIII. — *Cancer primitif du foie.* — Malade entré en chirurgie pour une tumeur du foie qui fut diagnostiquée kyste hydatique, et opérée. Il s'agissait d'un cancer du foie. Mort le lendemain. L'urine, recueillie du vivant du malade, contenait un peu d'albumine.

Foie. — Cancer massif, intéressant presque tout le lobe droit.

Epithélioma à type alvéolaire.

Rein. — Transformation fibreuse de quelques glomérules. Épaississement de la capsule de Bowman. Épaississement des parois des artères.

Sur quelques tubes contournés, l'épithélium est en désintégration granuleuse. Sur d'autres, on trouve un peu de dégénérescence graisseuse.

Obs. IX. — *Cancer primitif du foie.* — (Pièces communiquées par M. Ménétrier.)

Foie. — Epithélioma alvéolaire à cellules polyédriques.

Rein. — Plusieurs glomérules sont opaques, fibreux. Sur quelques tubes contournés, les cellules se colorent mal. Disparition des limites cellulaires et des noyaux ; émiettement du protoplasma.

Les tubes collecteurs sont sains.

Obs. X. — *Adénome du foie.* — (Pièces communiquées par notre collègue Bezançon.)

Foie. — Epithélioma trabéculaire avec cirrhose.

Rein. — Sur la plupart des tubes contournés, éclaircissement de l'épithélium, avec désintégration granuleuse et desquamation de la partie attenante à la lumière du tube. Sur quelques tubes, il ne reste plus qu'une mince bordure basale, elle-même absente par places, et la lumière, très élargie, contient quelques détritus granuleux mal colorés. Çà et là, disparition des noyaux. L'éclaircissement des cellules prend parfois l'apparence vacuolaire.

Un grand nombre de branches ascendantes sont atteintes des mêmes lésions.

Les tubes collecteurs sont généralement sains ; sur quelques-uns, cependant, éclaircissement de l'épithélium, fusionnement des cellules, disparition des noyaux.

Congestion marquée. Petit foyer hémorrhagique au niveau de la zone limitante. Les glomérules sont généralement sains. Quelques-uns seulement sont rétractés et fibreux.

Par l'acide osmique, on ne trouve de gouttelettes graisseuses que dans un très petit nombre de cellules.

Obs. XI. — *Adénome du foie* (Observation et pièces communiquées par notre collègue Bezançon). — Femme de 30 ans, entrée à l'hôpital Andral pour des douleurs dans l'hypochondre droit. Aucun antécédent morbide personnel. Éthylisme douteux. On constate de la pleurésie droite, et une augmentation de volume considérable du foie. Il n'y a pas d'ictère, mais de l'ascite, de l'œdème des membres inférieurs, de l'albuminurie. Pas de glycosurie alimentaire. La rate est manifestement hypertrophiée. On diagnostique un cancer du foie.

Mort trois mois après le début des accidents, par cachexie.

Foie. — Criblé de noyaux d'adénome dont quelques-uns ont une teinte hémorrhagique. Au microscope, les îlots adénomateux se montrent séparés par des bandes de tissu fibreux.

Reins. — Volumineux, pesant 250 gr., très durs, se décortiquant difficilement.

Les deux substances sont le siège d'une congestion très marquée. Plusieurs artères de la substance corticale sont obstruées par des thrombus hyalins, et leur paroi est très épaissie. Quelques glomérules sont en voie de transformation fibreuse. Sur quelques autres, léger exsudat homogène entre le bouquet vasculaire et la capsule.

Sur un assez grand nombre de tubes contournés, l'épithélium fixe mal les réactifs. Il paraît comme lavé. Sur quelques points, il est partiellement éclairci ; sur d'autres, il est désagrégé, avec perte du noyau. Çà et là, la lumière des tubes est encombrée de détritus granuleux.

L'épithélium de quelques canalicules présente des gouttelettes graisseuses.

Exp. 36. — *Résection du foie.* — Lapin 1,720 gr. On enlève 17 gr. de foie. Mort le lendemain. Reins sains.

Exp. 37. — *Résection du foie.* — Lapin 1,690 gr. On enlève 24 gr. de foie, y compris la vésicule. Mort le lendemain. Reins normaux.

Exp. 38. — *Résection du foie.* — Lapin 1,820 gr. Ablation de 25 gr. de foie avec la vésicule. Mort au bout de quarante-huit heures. Reins normaux.

Exp. 39. — *Résection du foie.* — Lapin 1,730 gr. On enlève 30 gr. de foie sans la vésicule. Le lendemain, l'animal paraît très malade; 36°,4. On le tue par hémorrhagie. Le sang est presque dépourvu de fibrine. Ce sang, défibriné, est injecté dans les veines d'un autre lapin ayant 39°,4 au moment de l'injection. Ce lapin reçoit 19 centim. cubes de sang défibriné. Au bout d'une demi-heure, il a 40°,2, mais il ne tarde pas à se rétablir complètement. Les reins du premier lapin furent trouvés sains.

Exp. 40. — *Résection du foie.* — Lapin 1,740 gr. On enlève 20 gr. de foie sans la vésicule. Diarrhée passagère. Le lendemain, ni albumine, ni peptone, ni sucre dans l'urine. De même les jours suivants. Trouvé mort le huitième jour. Reins sains.

Exp. 41. — *Résection du foie.* — Lapin 2 kilogr. On enlève 15 gr. de foie. Le fil se détache pendant l'opération, mais il ne se produit pas d'hémorrhagie. L'animal se rétablit complètement.

Exp. 42. — *Résection du foie.* — Lapin 1,840 gr. On enlève 20 gr. de foie. Mort le lendemain. Reins sains.

Exp. 43. — *Résection du foie.* — Lapin 2,010 gr. Ablation de 15 gr. de foie. Mort au bout de dix jours. Reins sains.

Exp. 44. — *Résection du foie* — Lapin 2,195 gr. On enlève 15 gr. de foie. La ligature se détache presque aussitôt. Légère hémorrhagie.

L'animal se rétablit complètement.

Exp. 45. — *Ligature lente de la veine porte.* — 1er juin 1893. Ligature lâche de la veine porte chez un chien.

Du 2 au 10 juin, on serre tous les jours un peu plus la ligature. Le 11, le fil se détache. Survie de l'animal, qui n'a jamais présenté aucun phénomène pathologique. Jamais d'albumine dans l'urine.

Exp. 46. — *Injection de charbon dans la veine porte.* — Lapin 1,590 gr. Injection de 1 centim. cube de charbon animal, en suspension dans l'eau, dans une branche afférente de la veine porte. Survie. Aucun symptôme morbide.

Exp. 47. — *Injection de charbon dans la veine porte.* — Lapin 1,620 gr. Injection de 3 centim. cubes de la solution précédente. Mort le lendemain.

Reins un peu congestionnés, à l'œil nu. A l'examen histologique, pas d'altération épithéliale.

Exp. 48. — *Injection de lycopode dans la veine porte.* — Lapin 1,825 gr. Reçoit dans la veine porte 2 centim. cubes de lycopode en suspension dans l'eau. Mort le lendemain.

Foie. — Coupes assez difficiles, gênées par les grains de lycopode. On aperçoit ceux-ci arrêtés dans les veinules portes, sous forme de corpuscules très réfringents. Dans les trabécules hépatiques, un certain nombre de cellules sont colorées en brun foncé par le pigment sanguin. D'autres sont très pâles : leur protoplasma n'est presque plus visible. Elles sont comprimées par les capillaires, et amincies.

Dilatation marquée des capillaires.

Reins. — Extrêmement congestionnés. Pas d'autre altération.

Exp. 49. — *Injection de lycopode dans la veine porte.* — Lapin 1,816 gr. Même injection. Le lendemain, 150 gr. d'urine non albumineuse. Le surlendemain, trouvé mort.

Foie. — Arrêt des grains de lycopode dans les veinules portes. Ils y forment une sorte de mosaïque réfringente.

Au voisinage des espaces portes, sur certains points, on voit les trabécules hépatiques présenter un aspect foncé, homogène ; les limites cellulaires sont moins nettes, les noyaux moins bien colorés. D'autres cellules prennent beaucoup moins bien les matières colorantes. Quelques-unes, à côté, sont devenues complètement claires ; seul, le noyau se colore encore un peu.

Dilatation très marquée des capillaires.

Reins. — Congestion très marquée, surtout dans la substance corticale.

Epithéliums sains.

Exp. 50. — *Injection intra-veineuse d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,680 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de l'urine provenant d'un malade atteint de cirrhose atrophique. Mort au 50e centim. cube.

Exp. 51. — *Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose.* — 1er juin. Lapin 1,720 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de 15 centim. cubes de l'urine précédente. Du 4 au 6 juin, même injection tous les jours. Pas d'albumine.

Le 20 juin, même injection. Toujours pas d'albumine. Diarrhée abondante. Poids 1,255 gr. Mort le 22 juin.

Rein. — Congestionné. Sur un certain nombre de tubes contournés, épithélium pâle, mal distinct, avec tendance à l'éclaircissement, et disparition des noyaux, ou noyaux très pâles.

Tubes collecteurs sains.

Exp. 52. — *Injection intra-veineuse d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,730 gr. Injection intra-veineuse de l'urine provenant d'un malade atteint de cirrhose atrophique. Mort au 65e centim. cube.

Exp. 53. — *Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,510 gr. 7 juin : injection, dans la veine de l'oreille, de 20 centim. cubes de l'urine précédente. Le 8, même injection.

9 juin. 170 grammes d'urine non albumineuse.

Le 10. Diarrhée, amaigrissement très prononcé.

Mort le 12 juin.

Reins. — Congestionnés. Les épithéliums ne présentent pas d'altération bien appréciable.

Exp. 54. — *Injection intra-veineuse d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,620 gr. Injection intra-veineuse de l'urine d'une malade atteinte de cirrhose atrophique. Mort au 60e centim. cube, avec grandes convulsions et pupilles punctiformes.

Exp. 55. — *Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose.* — 14 juin. Lapin 1,815 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes de l'urine précédente. Du 15 au 19, même injection tous les jours. Pas d'albumine.

Trouvé mort le 23 juin.

Rein. — Une certaine congestion. Désintégration granuleuse et chute de la partie superficielle de l'épithélium de quelques tubes contournés. Çà et là, fusion de plusieurs cellules voisines, dont le protoplasma se colore mal.

Tubes collecteurs sains.

Exp. 56. — *Injection intra-veineuse d'urine de cirrhose.* — Lapin 1830 gr. Injection intra-veineuse provenant d'un cas de cirrhose atrophique. Mort au 70e centim. cube, sans convulsions.

Exp. 57. — *Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose.* — 26 juin. Lapin 1,985 gr. Injection intra-veineuse de 10 centim. cubes de l'urine précédente.

Du 2 au 4 juillet, même injection tous les jours. Diarrhée. Urines assez fortement albumineuses. Mort le 5 juillet.

Reins. — A l'œil nu, pointillé blanchâtre sur leur surface ; à l'examen histologique, ces petits points répondent à autant d'abcès miliaires.

Tuméfaction trouble des épithéliums.

Exp. 58. — *Injection intra-veineuse d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,760 gr. Injection d'urine de cirrhose atrophique. Myosis. Mort au 35e centim. cube.

Exp. 59. — *Injections intra-veineuses d'urine de cirrhose.* — Lapin 1,595 gr.

4 juillet. Injection, dans la veine de l'oreille, de 5 centim. cubes de l'urine précédente.

Du 5 au 7, même injection. Pas d'albumine.

Le 8 et le 9 juillet : injection de 11 centim. cubes. Diarrhée. Traces d'albumine. 1,365 gr.

Le 10 : trouvé mort.

Rein. — Aspect homogène, pâle, des épithéliums ; sur certains tubes, disparition complète des noyaux. Çà et là, désintégration granuleuse, chute des cellules dans la lumière du tube, où elles forment des amas granuleux pâles. Ces tubes, vus en coupe transversale, ont l'aspect d'une boule légèrement granuleuse ; la lumière a disparu. Sur d'autres tubes, éclaircissement vacuolaire des cellules. Ces lésions occupent un très grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes.

Les tubes collecteurs sont généralement sains, à part quelques cellules éclaircies.

Cylindres hyalins et granuleux.

Exp. 60. — *Injection intra-veineuse d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,870 gr. Reçoit de l'urine de cancer primitif du foie. Mort au 80e centim. cube.

Exp. 61. — *Injections intra-veineuses d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,445 gr. Du 12 au 15 juin, injections quotidiennes de 10 centim. cubes de l'urine précédente. Pas d'albumine.

Trouvé mort le 16 juin. Poids : 1,265 gr.

Reins. — Un peu congestionnés. Épithéliums sains.

Exp. 62. — *Injection intra-veineuse d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,490 gr. Injection dans la veine de l'oreille, d'urine fraîche de cancer primitif du foie. Mort au 70e centim. cube.

Exp. 63. — *Injections intra-veineuses d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,835 gr. Du 28 mai au 1er juin, injection quotidienne, dans la veine de l'oreille, de 20 centim. cubes de l'urine précédente. Pas d'albumine.

4 juin : injection de 30 centim. cubes de l'urine.

Trouvé mort le 7 juin.

Congestion et même ecchymoses de quelques anses intestinales.

Reins. — Congestionnés aussi, mais les épithéliums sont sains.

Exp. 64. — *Injection intra-veineuse d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,595 gr. Injection, dans la veine de l'oreille, d'urine de cancer primitif du foie.

Nystagmus horizontal, puis myosis. Mort au 95e centim. cube.

Exp. 65. — *Injections intra-veineuses d'urine de cancer du foie.* — Lapin 1,815 gr. Du 16 au 21 juin, injection quotidienne de 10 centim. cubes de l'urine précédente. Pas d'albumine. Trouvé mort le 24 juin.

Reins. — Normaux à l'œil nu et à l'examen microscopique.

Exp. 66. — *Injections intra-veineuses d'urine normale.* — Lapin

1,825 gr Du 30 mai au 4 juin, injection quotidienne, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'urine normale. Pas d'albumine.

L'animal survit, sans aucun trouble appréciable.

Exp. 67. — *Injections intra-veineuses d'urine normale.* — Lapin 1,830 gr. Du 6 au 10 août, injection quotidienne, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'urine normale. Pas d'albumine.

L'animal survit. Aucun symptôme morbide.

Exp. 68. — *Injections intra-veineuses d'urée.* — Lapin 1,535 gr. 12 août. Injection, dans la veine de l'oreille, de 5 centim. cubes d'une solution à parties égales d'urée et d'eau.

Immédiatement après l'injection, convulsions passagères.

13 août. Même injection. Pas de convulsions. L'animal est trouvé mort le lendemain matin.

Rein. — Absolument sain, à part un peu de congestion.

Exp. 69. — *Injections intra-veineuses d'urée.* — Lapin 1,875 gr. Du 14 au 17 août, injection quotidienne, dans la veine de l'oreille, de 5 centim. cubes d'une solution d'urée à 50 p. 100. Aucun phénomène consécutif. Mort le soir du 16.

Rein. — Congestion marquée. Léger état trouble de l'épithélium, dans certains tubes contournés.

Exp. 70. — *Injections sous-cutanées de leucine.* — Cobaye 535 gr. 27 mai. Injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution de leucine à 1 p. 100.

Le 28. Même injection, 100 gr. d'urine.

Du 29 au 1er juin, tous les jours même injection de 1 centim. cube.

Du 2 juin au 5 juillet, injection quotidienne de 2 centim. cubes de la solution précédente. Le 5 juin, 80 gr. d'urine, sans albumine. Le 20 juin, 70 gr. d'urine, sans albumine. Le 1er juillet, 35 gr. d'urine, avec traces d'albumine.

Le 6 et le 7, injection de 3 centim. cubes.

Le 8, l'animal est trouvé mort.

Rein gauche parsemé à sa surface d'une multitude de petits kystes du volume d'une tête d'épingle à un grain de millet, contenant un liquide transparent. Quelques kystes identiques dans l'épaisseur de la substance corticale.

Trois ou quatre kystes semblables à la surface du rein droit.

Rein gauche. — Sur un assez grand nombre de tubes contournés, le protoplasma cellulaire fixe très mal les réactifs : il reste uniformément pâle. De même, bon nombre de noyaux ne se colorent pas. Quelques-uns sont manifestement augmentés de volume. D'autres cellules ne contiennent plus qu'un petit nombre de granulations clairsemées.

Les mêmes altérations se retrouvent sur les branches ascendantes.

La plus grande partie de la paroi des kystes se montre privée de revêtement

épithélial. Çà et là, cependant, on y trouve des restes d'épithélium cubique, tapissant une mince membrane propre de tissu fibrillaire.

Il n'existe pas d'altérations vasculaires appréciables.

Les noyaux ne paraissent pas augmentés, dans le tissu interstitiel.

Rein droit. — Congestion marquée.

Tubes contournés : çà et là, sur quelques cellules, aspect clair, ou même abrasion de la partie correspondant au bord libre; sur certains tubes, protoplasma clair, cellules fusionnées. Çà et là, détritus granuleux dans la lumière des tubes.

Exp. 71. — *Injections sous-cutanées de tyrosine.* — Cobaye 575 gr.

27 mai. Injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution de tyrosine à 0,10 p. 100 (dissolution à chaud). 120 gr. d'urine.

Le 28 et le 29, même injection.

Du 30 mai au 6 juillet, injection quotidienne de 2 centim. cubes de la solution. Le 15 juin, 90 gr. d'urine non albumineuse. Le 27 juin et le 1er juillet, traces d'albumine.

Trouvé mort le 6 juillet.

Rein. — Il présente au niveau des tubes contournés et des branches ascendantes des altérations très prononcées. Sur un grand nombre de tubes, l'épithélium se colore mal : il fixe à peine l'éosine. Les granulations sont peu distinctes : le protoplasma présente un aspect trouble, les limites cellulaires se confondent, enfin beaucoup de noyaux ont disparu. Congestion assez accusée.

Exp. 72. — *Injections sous-cutanées de créatine.* — Cobaye 500 gr.

28 mai. Injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution de créatine à 1 p. 50. 110 gr. d'urine.

Du 29 mai au 1er juin, même injection tous les jours.

Du 2 au 14 juin, injection quotidienne de 2 centim. cubes.

Le 13, l'animal ne pèse plus que 425 gr. Pas d'albumine.

Le 14, il est trouvé mort.

Rein. — Sur quelques tubes contournés, un certain nombre de cellules sont en état de désintégration granuleuse ou granulo-graisseuse, avec perte de noyau. On trouve quelques cylindres hyalins dans les branches descendantes et les tubes collecteurs. Mais, en somme, les lésions sont très restreintes.

Exp. 73. — *Injections sous-cutanées de créatinine.* — Cobaye 440 gr.

27 mai : injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution à 1 p. 100. 90 gr. d'urine.

Du 28 mai au 1er juin, même injection tous les jours.

Du 2 au 13 juin, injection quotidienne de 2 centim. cubes.

Du 16 au 18, injection quotidienne de 3 centim. cubes.

Le 17, 40 gr. d'urine non albumineuse.

Trouvé mort le 19.

Rein. — Même désintégration granuleuse et granulo-graisseuse, dans

quelques tubes contournés, qu'avec la créatine, mais les lésions sont peut-être un peu plus étendues, tout en restant encore localisées à un nombre de tubes assez restreint.

Exp. 74.— *Injections sous-cutanées d'hypoxanthine.*— Cobaye 405 gr.

30 mai : injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution d'hypoxanthine à 0,10 pour 40 (dissolution à chaud). 110 gr. d'urine.

31 mai : même injection.

Du 1er juin au 4 juillet : injection quotidienne de 2 centim. cubes.

Le 19, 60 gr. d'urine. Jusqu'à la fin, absence d'albumine.

4 juillet, l'animal est trouvé mort.

Reins. — Congestion. Sur quelques tubes contournés et quelques branches ascendantes, l'épithélium est pâle, et fixe à peine l'éosine. Çà et là, il est en désintégration granuleuse.

Exp. 75. — *Injections sous-cutanées de taurine.* — Cobaye 370 gr. Injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution de taurine à 1 p. 50.

14 et 15 juillet : même injection.

Du 21 au 29 : injection de 2 centim. cubes. Le 29, 50 centim. cubes d'urine sans albumine.

Du 30 juillet au 3 août : injection de 3 centim. cubes.

Le 3 août, l'animal est sacrifié.

Rein. — Le rein présente des altérations intéressantes. Sur un certain nombre de tubes contournés et de branches ascendantes, les cellules sont en état de vacuolisation. Quelques-unes présentent une vacuole centrale, d'autres sont presque complètement ou même complètement éclaircies.

Le même processus atteint le noyau, qui se montre souvent entièrement clair à son centre, et n'est plus reconnaissable qu'à son contour.

Quelques tubes collecteurs contiennent des cylindres granuleux.

Exp. 76.— *Injections intra-veineuses de carbamate d'ammoniaque.* — Lapin 1,660 gr.

31 juillet : injection, dans la veine de l'oreille, de 2 centim. cubes d'une solution de carbamate d'ammoniaque à 0,40 p. 10.

Du 1er au 3 août, trois injections semblables.

Le lendemain de la dernière, convulsions toniques, puis cloniques. Mort.

Rein. — Les épithéliums sont généralement sains. Cependant, quelques cellules des tubes contournés tendent à s'éclaircir et à s'arrondir, par une sorte de dégénérescence vésiculeuse, et quelques noyaux très augmentés de volume ont toute leur partie centrale presque complètement claire.

Exp. 77.—*Injections sous-cutanées de carbamate d'ammoniaque.*— Cobaye 589 gr.

13 juillet : injection sous-cutanée de 1 centim. cube d'une solution de carba-

mate d'ammoniaque à 0,10 p. 6. L'injection est un peu douloureuse, mais ne produit aucune réaction locale.

14 juillet : même injection.

Du 15 juillet au 22 août : injection de 2 centim. cubes. Absence constante d'albuminurie.

22 août : injection de 5 centim. cubes.

Le 23. L'animal est sacrifié.

Rein. — Aucune altération appréciable. Les épithéliums sont sains. Il n'y a pas de dégénérescence graisseuse.

Exp. 78. — *Injections intra-veineuses de lactate d'ammoniaque.* — Lapin 1,580 grammes.

17 septembre. Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'une solution de lactate d'ammoniaque à 1 p. 10.

Le 18 et le 19, même injection. Pas d'albumine.

Le 20 : injection de 5 centim. cubes d'une solution à 1 p. 5.

Le 21 : — — — à 50 p. 100.

L'animal est sacrifié le lendemain.

Rein. — Congestion assez accusée. Sur quelques tubes contournés, éclaircissement de quelques cellules épithéliales. Mais, en somme, les lésions sont minimes.

Exp. 79. — *Injections intra-veineuses d'acide lactique.* — Lapin 1,660 gr.

3 octobre : injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'une solution d'acide lactique au 10e. L'injection est douloureuse.

Le 4 et le 5 : même injection.

Le 6 : injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1 p. 5. L'animal meurt quelques instants après.

Rein. — Forte congestion des deux substances. Les tubes contournés présentent des altérations assez accentuées ; sur un grand nombre d'entre eux, l'épithélium est plus ou moins complètement clair, avec ou sans conservation du noyau. Çà et là, le bord libre des cellules n'est plus reconnaissable : on dirait qu'elles se sont vidées de leur protoplasma dans la lumière du tube. Certains noyaux sont volumineux, et clairs à leur centre ; d'autres sont irrégulièrement déformés.

Mêmes altérations sur les branches ascendantes.

Les tubes collecteurs sont généralement sains. Çà et là, cependant, on y voit quelques cellules complètement claires.

Exp. 80. — *Injections intra-veineuses de peptone.* — Lapin 1,680 gr.

26 septembre : injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'une solution de *peptone sèche spongieuse* au 10e.

Le 27 : injection de 10 centim. cubes de solution au 8e. Pas d'albumine ans l'urine.

Le 28 : injection de 10 centim. cubes d'une solution au 7e. Mort dix minutes après.

Reins. — Très congestionnés à l'œil nu.

La plupart des tubes contournés ont leur épithélium en voie d'éclaircissement. Tantôt il reste un mince réticulum filamenteux reliant le noyau à la périphérie de la cellule, tantôt la cellule est complètement claire, sauf le noyau. Celui-ci a disparu sur un certain nombre de cellules. Ailleurs, on ne voit pas de zone claire bien délimitée : c'est l'ensemble du protoplasma qui est plus pâle. Les granulations sont plus claires, comme dissociées. Çà et là, elles sont tombées dans la lumière du tube. Par contre, sur d'autres cellules, la zone claire, régulièrement arrondie, simule une vacuole.

Pas de cylindres dans les tubes collecteurs, qui paraissent généralement sains.

Exp. 81. — *Injections intra-veineuses de peptone.* — Lapin 1,780 gr.

29 septembre : injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'une solution de *peptone sèche spongieuse* au 10e.

1er et 2 octobre : même injection.

3 octobre : injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1,20 p. 10. Pas d'albumine dans l'urine.

Le 4 : même injection.

Le 5 : injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1,40 p. 10. Pas d'albumine.

Le 6 : injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1,50 p. 10. Disque d'albumine.

Le 7, l'animal est sacrifié.

Reins. — Un peu congestionnés à l'œil nu. Altérations très marquées. Un grand nombre de tubes contournés et de branches ascendantes sont malades. L'épithélium est presque complètement éclairci : il ne reste plus qu'une mince bordure protoplasmique tapissant la périphérie des cellules. En général, les noyaux sont conservés. Çà et là, cependant, ils ont disparu.

La plupart des cellules sont restées en place ; çà et là, pourtant, quelques-unes sont tombées dans la lumière du tube, sous forme d'une poussière claire.

Sur quelques cellules des tubes collecteurs, le protoplasma tend à s'éclaircir. Les tubes ne contiennent pas de cylindres.

Exp. 82. — *Injections intra-veineuses, puis sous-cutanées, de peptone.* — Lapin 1,875 gr.

21 février. Injection, dans la veine de l'oreille, de 5 centim. cubes d'une solution de *peptone purifiée* (par l'alcool) à 20 p. 100.

Le 28. Même injection. 220 gr. d'urine contenant de la peptone, mais pas d'albumine.

1er mars. Même injection. 230 gr. d'urine non albumineuse.

Le 2. Injection de 5 centim. cubes d'une solution à 1,20 p. 5. 160 gr. d'urine, sans albumine.

Le 3. Injection de 5 centim. cubes d'une solution à 1,30 p. 5. 150 gr. d'urine, sans albumine.

Le 4. Même injection. 250 gr. d'urine. Traces d'albumine.

Le 5, le 6 et le 7. Injection de 5 centim. cubes d'une solution à 1,40 p. 5.

Du 8 au 11. Injection sous-cutanée de 5 centim. cubes d'une solution à 1,50 p. 5. Diarrhée. Poids 1,530 gr.

Le 12 et le 13. Injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1 p. 5. Continuation de la diarrhée. Poids 1,410 gr.

Le 14. Injection de 10 centim. cubes d'une solution à 1,50 p. 5.

Le 15. Injection de 10 centim. cubes d'une solution à 2 p. 5. Poids 1,354 gr.

Le 16. L'animal est trouvé mort.

Reins. — Très congestionnés. Sur un certain nombre de tubes contournés, léger état trouble de l'épithélium. Glomérules normaux. Pas de cylindres.

Exp. 83. — *Injections intra-veineuses de sulfophénate d'ammoniaque.* — Lapin 1,540 gr.

25 septembre. Injection, dans la veine de l'oreille, de 10 centim. cubes d'une solution de sulfophénate d'ammoniaque au 1/20.

Le 26 : injection de 15 centim. cubes d'une solution au 1/15. Après l'injection, l'animal tombe sur le côté. Respiration convulsive. L'animal se remet au bout d'un quart d'heure.

Le 27 : injection de 10 centim. cubes d'une solution au 1/15. Mêmes symptômes consécutifs, quoique un peu moins accusés. 250 gr. d'urine non albumineuse.

Le 28 : même injection. Mêmes symptômes. 80 gr. d'urine ; nuage d'albumine.

Le 29 : même injection. 100 gr. d'urine ; nuage d'albumine.

1er octobre : injection de 10 centim. cubes de solution au 1/8. Symptômes consécutifs très menaçants. 100 gr. d'urine ; nuage d'albumine.

Les 2 et 3 : injection de 10 centim. cubes de solution au 1/8. Mêmes symptômes. Poids : 1,280 gr.

Le 4, l'animal est trouvé mort.

Rein. — Un certain nombre de cellules des tubes contournés et des branches ascendantes sont en voie d'éclaircissement central. Mais cette altération ne porte que sur un nombre restreint de tubes. Les noyaux sont généralement bien conservés.

Les tubes collecteurs sont sains.

Obs. XII. — *Cirrhose atrophique et érysipèle.* — Cirrhose atrophique de Laënnec. Mort par érysipèle de la face. (Pièces communiquées par M. Roger.)

Rein. — Tuméfaction trouble de l'épithélium, dans la plupart des tubes contournés et des branches ascendantes. Le protoplasma est devenu homogène, et les noyaux ont presque tous disparu. Sur un grand nombre de tubes, la lumière n'est plus appréciable. Çà et là, quelques cellules sont en désintégration granuleuse ou granulo-graisseuse.

Détritus granuleux dans la cavité de quelques capsules de Bowman.

Quelques cylindres hyalins dans les tubes collecteurs, qui sont généralement sains.

Obs. XIII. — *Cirrhose atrophique et érysipèle.* (Pièces communiquées par M. Roger.) — Cas semblable au précédent.

Rein. — État trouble des épithéliums, surtout dans les tubes contournés. Les noyaux ne sont plus appréciables. Par endroits, desquamation des cellules sous forme de blocs homogènes dans la lumière des tubes.

Exp. 84. — *Ligature du cholédoque et érysipèle.* — Lapin 1,930 gr. Injection de cinq gouttes de culture virulente de streptocoque dans la peau de l'oreille, après ligature du cholédoque.

Le surlendemain, érysipèle très marqué de l'oreille. Albuminurie abondante (albumine rétractile).

Le 3e jour, mort.

Foie. — Nécrose d'un grand nombre de cellules hépatiques, soit par foyers, soit isolément.

Rein. — Un certain nombre de tubes contournés ont leur épithélium en état de tuméfaction trouble. La lumière de ces tubes n'est plus appréciable, et la plupart des noyaux ont disparu, ou sont à peine distincts. Les tubes collecteurs contiennent des cylindres hyalins en assez grand nombre.

Exp. 85. — *Laparotomie simple et érysipèle.* — Lapin 1,695 gr. Injection de cinq gouttes de culture virulente de streptocoque sous la peau de l'oreille, après laparotomie simple.

Le lendemain, pas d'érysipèle.

Le surlendemain, érysipèle de l'oreille. Traces d'albumine. Le 3e jour, l'animal est sacrifié.

Foie d'aspect normal, ainsi que les *reins*. Ils sont sains également au microscope.

Exp. 86. — *Injections intra-veineuses d'acide éthyldiacétique.* — Lapin 1,915 gr.

5 juillet : injection de 1 centim. cube d'acide éthyldiacétique étendu au 10e.

Les 6 et 7 : même injection.

Le 9 : injection de 1 centim. cube d'acide éthyldiacétique à 50 p. 100. Mort apparente pendant quelques instants, après l'injection. Respiration artificielle. L'animal se remet.

Le 10 : injection de 1 centim. cube d'acide éthyldiacétique au tiers. Mêmes phénomènes.

Le 11 : injection lente de 1 centim. cube d'acide éthyldiacétique au tiers. Aucun phénomène.

Le 12 : injection lente de 1 centim. cube d'acide éthyldiacétique pur. Mort.

Les urines, prises immédiatement après la mort, sont nettement albumineuses.

Foyers d'apoplexie pulmonaire ; foie et reins congestionnés.

Rein. — Congestion des deux substances ; aspect pâle et homogène de l'hépithélium de la plupart des tubes contournés et des branches ascendantes, avec perte du noyau.

Cylindres hyalins dans les tubes collecteurs.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Renseignements généraux.

Rayer. — *Traité des maladies des reins*, 1839.
Frerichs. — *Klinik der Leberkrankheiten*, 1858.
Frerichs. — *Bright'sche Nierenkrankheit*. Braunschweig, 1861.
Murchison. — *Maladies du foie*.
Charcot. — *Leçons sur les maladies du foie et des reins*, 1877.
Decaudin. — *Concomitance des maladies du foie et des reins, et, en particulier, des reins dans l'ictère*. Th. Paris, 1877.
Rendu. — Art. « Foie », *Dict. encyclop.*, 1877.
Hortolès. — *Processus histologiques des néphrites*. Th. Lyon, 1881.
Cornil et Brault. — *Etudes sur la pathologie du rein*, 1884.
Roger. — *Action du foie sur les poisons*. Th. Paris, 1887.
Bouchard. — *Auto-intoxications dans les maladies*, 1887.
Bouchard. — *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 1882.
Lécorché et **Talamon**. — *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright*, 1888.
Labadie-Lagrave. — *Urologie clinique et maladies des reins*, 1888.
Jeanselme. — L'insuffisance hépatique. *Gaz. hôp.*, 1888.
P. Chéron. — La mort dans les maladies du foie. *Union méd.*, 24 septembre 1889.
Hallopeau. — *Pathologie générale*, 1890.
Harley. — *Maladies du foie*, 1890.
Chauffard. — *Traité de médecine*, t. III, 1892.
Labadie-Lagrave. — *Maladies du foie*, 1892.
Gautier. — *Chimie biol.*, 1892.
Brault. — *Traité de médecine*, t. V, 1893.
Labadie-Lagrave. — *Pathogénie et traitement des néphrites*. Bibl. Charcot-Debove, 1893.
Von Noorden. — *Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels*. Berlin, 1893.
Roger. — *Physiologie normale et pathologique du foie*. Encycl. Léauté, 1893.
Charrin. — *Poisons de l'organisme, poisons de l'urine*. Ibid., 1893.

II. — Fonction antitoxique du foie.

Roger. — *Action du foie sur les poisons*. Th. Paris, 1887. (Y voir l'analyse des travaux antérieurs.)

Pinet et **Bonnet**. — Action du foie sur les alcaloïdes végétaux. *Bull. méd.*, 1887.
Charrin. — Rôle du foie dans les intoxications morbides. *Bull. méd.*, 1887.
Legendre. — Le foie destructeur des poisons. *Union méd.*, novembre 1887
Masini. — Action du foie sur les toxalbumines. *4e congrès méd. interne.* Rome, 1891.
Camara-Pestana. — *Soc. Biologie,* 27 juin 1891.
Bouchard, Ruffer et **Charrin**. — *Soc. Biologie,* 4 juillet 1891.
Werigo. — *Annales Inst. Pasteur*, juillet 1892.
Fiévet. — *Action antitoxique et excrémentitielle du foie.* Th. Lille, 1892.
Kotliar. — Contribution à l'étude du foie comme organe défensif contre les substances toxiques. *Arch. de Biol.*, Saint-Pétersbourg, t. II, n° 4, 1893.
Schupfer. — Action protectrice du foie contre les alcaloïdes. *Bull. Acad. méd. Rome*, t. XIX, n° 5, 1893.
Roger. — Sur le rôle du foie dans les auto-intoxications. *Revue gén. des Sc.*, 15 février 1894.
— Irecenti lavori sull' azione protettiva del fegato. *Riforma*, 2 et 3 mars 1894.

III. — Solidarité des fonctions hépatiques.

Heynsius. — Bydrage tot de Kennis van de Stoffwisseling in de Lever. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1859.
Gœthgens. — *Dorpat*, 1866.
Meissner. — *Zeitschrift für rationnelle medicin.* 3e Reihe, XXI, Bd. 1868.
Huppert. — *Arch. der Heilk.*, VIII.
Dastre et **Arthus**.— Relation entre la bile et le sucre du foie. *Arch. de Phys.*, 1889.
Noël Paton. — Relation entre la formation de l'urée et la sécrétion biliaire. *Brit. med. Journal*, juillet 1889.
Wyatt. — Rapports entre la glycosurie et l'obstruction biliaire. *Lancet*, 15 mai 1886.
Maragliano. — Modific. de la circul. porte par stase biliaire. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. XL, 1889.
Roger. — Th. 1887.

IV. — Concomitance des maladies du foie et des reins. Foie brightique.

Rayer. — *Maladies des reins*, 1839.
Frerichs. — *Loc. cit.*
Rosenstein. — *Maladies des reins.*
Wagner. — *Arch. der Heilkunde*, 1862.
Hanot. — Gros foie dans le mal de Bright. *Arch. gén. de méd.*, décembre 1888.
Carpentier.— Néphrite parenchymat. chron. avec cirrhose. *Presse méd. belge,* 1888.
Gaume. — Th. Paris 1889.

V. — État des reins dans l'ictère.

Bull. Soc. anat. (Passim.)
Devay. — *Gaz. méd.*, 1843.

J. Simon. — Art. « Ictère », *Dict. Jaccoud.*
J. Möbius. — *Arch. der Heilkunde,* 1877.
Decaudin. — *Loc. cit.*
Straus. — *Des ictères chroniques.* Th. agrég. 1878.
Rendu. — *Revue des Sc. méd.*, 1879, n° 93.
Wagner. — *Ziemssen's Handbuch*, Bd. IX, 1882.
Cornil et Ranvier. — *Traité d'anat. pathol.*
Bernheim. — Art. « Ictère », *Dict. Dechambre.*
Lorenz. — Bürstenbesatz an pathol. u. normalen Nieren. *Zeitschr. für klin. Med.*, Bd. XV.
Ely. — Primary carcinoma on the common bile duct. *New York med. Record*, 1889, p. 160.
Clarke. — Remarks on biliary cirrhosis. *Brit. med. Journ.*, 1890.
Golubow. — Cirrhose biliaire. *Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. XXIV, Heft. 3 u. 4.
Kobert. — Ueber ein neues Parhämoglobin. *Sitzungsberichte der dorpater Naturforscher Gesellschaft,* avril 1891.
Von Kahlden. — Altérations du rein dans l'ictère. *Ziegler's Beiträge*, 1891, Bd. 11, Heft. 4.
Stadelmann. — *Der Ikterus.* Stuttgart, 1891.
Rendu. — Des ictères chroniques. *Sem. méd.*, 11 février 1893.
Kiener. — Un cas de maladie de Hanot. *Sem. méd.*, 19 juillet 1893.
Grégoire. — Catarrhe aigu des voies biliaires avec albuminurie et urémie. *Loire méd.,* 15 février 1894.

VI. — Ligature du cholédoque.

Les travaux sur ce sujet sont très nombreux. Nous n'avons indiqué ici que ceux sur lesquels nous avons pu trouver des indications bibliographiques suffisantes.

Saunders. — *Abhandl. über die Structur der Leber.* Leipzig, 1795.
Schultzen. — Ueber die Ausscheidung der Hippursäure bei Verschluss des Ductus choledocus. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1863.
Leyden. — *Beiträge zur Pathologie des Ikterus.* Berlin, 1866.
Teillais. — Th. Paris, 1869.
Golowin. — Zur Lehre vom Ikterus. *Virchow's Arch.* Bd. LIII, 1871.
Mayer. — Ueber Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Verschluss des Ductus choledochus. *Wiener med. Jahrb.*, Heft. 2, 1872.
W. Legg. — On the changes of the liver which follow ligature of the bile ductus. *St-Barthol. Hosp. Reports*, vol. IX, 1873.
Audigé. — *Recherches expérimentales sur le spasme des voies biliaires.* Th. Paris, 1874.
Feltz et Ritter. — De la ligature du cholédoque. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1875.
Von Wittich. — Ueber den Glykogengehalt der Leber nach Unterbindung des Ductus choledochus. *Centralblatt*, n° 19, 1875.
Charcot et Gombault. — *Archiv. de Physiol.*, 1876.
Külz et Frerichs. — Ueber den Einfluss der Unterbindung des Ductus choledocus auf den Glykogengehalt der Leber. *Pflüger's Archiv für Physiol.*, 1876.
Chambard. — Lésions histolog. du foie consée. à la ligature du cholédoque. *Archiv. de Physiol.*, 1877.

Foà et Salvioli. — Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato. *Arch. per le scienze mediche*, vol. II, 1878.

Litten. — Ueber die biliäre Form der Lebercirrhose und den diagnostischen Werth des Ikterus. *Charité-Annalen*, Bd. V, 1878.

Salvioli. — Contributo alla patologia dei reni. *Arch. per le scienze mediche*, vol. III, 1879.

Maffucci. — Sulla patologia del fegato. *Movimento chirurgico-medico*, 1879.

Popow. — Ueber einige nach der Unterbindung des Ductus choledocus bei Thieren beobachtete patholog. Erscheinungen. *Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, Bd. LXXXI, 1880.

Simmonds. — Ueber chron. interst. Erkrank. der Leber. *Deutsches Archiv. f. klin. Med.*, Bd. XXVII, 1880.

Bielousow. — Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choledocus. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, Bd. XIV, Heft. 3, 1881.

Minkowski et Stern. — Beiträge zur Pathol. der Leber und des Ikterus. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1885.

Mackay. —*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1885. Heft. 4 und 5.

Miura. — Lig. cholédoque du lapin. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, XCIX, Heft. 3, 1886.

Canalis. — Contrib. à la pathol. expérim. du tissu hépatique. *Internat. Monatsschrift f. Anat. u. Histol.*, Bd. III, 1886.

Cholmogoroff. — *Ueber die Entstehung der chron. interst. Leberentzündung.* Moscou, 1886.

Toupet. — *Soc. anat.*, 1887.

Lahousse. — Recherches expérimentales sur l'influence exercée sur la structure du foie par la ligature du cholédoque. *Arch. de Biologie*, t. VII, fasc. 1.

Ruppert. — *Zur Frage über die Entstehung der biliären Lebercirrhose.* Warschau, 1889.

Pick. — *Zeitschr. f. Heilk.*, 1890, XI, 2, 3.

Steinhaus. — Ueber die Folgen des dauerden Verschlusses des Ductus choledocus. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, Bd. XXVIII, Heft. 5 und 6.

Kravkoff. — Influence de la ligature du cholédoque sur les échanges nutritifs. *Vratch*, 1891, n° 29.

Gerhardt. — Altérations hépatiques après la ligature du cholédoque. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, Bd. XXX, 1892.

Alonzo. — Sulle alterazioni dei reni e del fegato conseguenti alla legatura del dotto coledoco. *Riforma*, 1, 2, 4 novembre 1893.

Nasse. — Ueber Experimente an der Leber und den Gallenwegen. XIII[e] *Congress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.* Berlin, avril 1894.

Homen. — *Centralblatt für allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, 23 octobre 1894.

VII. — Ligature du canal cholédoque et du canal thoracique.

Von Fleischl. — *Von der Lymphe und den Lymphgefässern der Leber.* Leipzig, 1874.

Kufferath. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1880.

Von Frey. — 11[e] *Congrès de méd. interne.* Leipzig, 1892.

Harley. — Foie et bile pendant l'occlusion durable du cholédoque et du canal thoracique. *Arch. f. Anat. u. Phys.* Leipzig, 1893.

Reichel. — Un cas d'intox. phosph. aiguë. Hémorrhagie dans les nerfs vagues. Compression du canal thoracique et absence d'ictère. Glycosurie. *Wien. klin. Woch.*, 1894, nos 9 et 10.

VIII. — Injections dans le cholédoque.

Pagès. — Th. Strasbourg, 1869.
Denys et **Stubbe.** — Acholie ou cholémie expériment. *La Cellule*, t. IX, 1893.
Pick. — Recherches sur la suppression fonctionnelle du foie chez les mammifères. *Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, Heft. 5-6, 1893.

IX. — Foyers de nécrose par stase biliaire chez l'homme.

Charcot et **Gombault.** — *Loc. cit.*
Ruppert. — *Loc. cit.*
Janowski. — Beitrag. zur path. Anatom. der biliären Lebercirrhose. *Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path.*, 1891. Bd. XI.
Sauerhering. — Des nécroses multiples du foie dans l'ictère par obstruction. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, CXXXVII, I, 1894.

X. — Action de la bile, de la bilirubine et des acides biliaires.

Von Dusch. — *Untersuch. und Experim. als Beitrag zur Pathologie des Ikterus.* Leipzig, 1854.
Frerichs et **Stadler.** — *Mittheilung der naturforsch. Gesellsch.* Zurich, 1856.
Ch. Robin. — *Soc. Biol.*, 1857.
Kühne. — Beitrag zur Lehre vom Ikterus. *Virchow's Arch.*, 1858.
Leyden. — *Beitrag zurPathol. des Ikterus.* Berlin, 1866.
Grollemund. — *Étude expér. de l'action des acides biliaires sur l'organisme.* Th. Strasbourg 1869.
Feltz et **Ritter.** — De l'action des sels biliaires. *Journ. Anat. et Phys.*, 1874.
W. Legg. — Remarks on the funct. of the liver in jaundice. *British med. Journ.*, 1876.
J. Möbius. — *Archiv. der Heilk.*, 1877.
Werner. — *Einwirkung der Galle und gallensauren Salze auf die Nieren.* Inaug. Diss. Berne 1877.
Maly et **Emich.** — Action antisept. des acides biliaires. *Monatssch. der Chemie*, 1883.
Bufalini. — Action antiseptique des principes biliaires. *Arch. ital. Biol.*, 1894.
Limbourg. — Ueber die antiseptische Wirkung der Gallensäuren. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, VIII, 1889.
Bouchard. — *Loc.cit.*
Feltz et **Ehrmann.** — Toxicité des urines ictériques. *Acad. de méd.*, juin 1887.
Rywosch. — *Verg. Untersuch. ueber die giftige Wirkung der Gallensäuren.* Dorpat, 1888.
De Bruin. — *Bigdrage tot de leer gœlzucht met hetoog op de vergiftige werking der bilirubine.* Amsterdam, 1889.

Cahen. — *Ueber das Auftreten von Gallensäuren im ikterischen Harn*. Diss. Bonn, 1890.
Harley. — *Loc. cit.*
Plästerer. — *Ueber die giftigen Wirkungen des Bilirubins*. Inaug. Diss., Würzburg, 1890.
Wertheimer. — Rejet par le foie de la bile introduite dans le sang. *Arch. Physiol.*, 1891.
Rywosch. — *Einige Notizen die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend*. Dorpat, 1891.
Schiff. — Injections de bile et foie. *Arch. de Physiol.*, 1892.
Schmidt. — Physiologie du rein. Lieu et processus de l'exerétion du carmin. *Archiv. f. die gesammte Physiol.*, 1893.
Opienski. — Élimination des acides biliaires par l'urine. *Przegl lek.*, 19.

XI. — État des reins dans les affections hépatiques sans ictère.

Bull. Soc. anat. (Passim.)
Poucel. — *De l'influence de la congestion chronique du foie dans la genèse des maladies*, 1884 et 1891.
Hanot et **Gilbert**. — *Études sur les maladies du foie*, 1888.
Huchard. — *Bull. méd.*, 1892, p. 146.
Stadelmann. — De l'inflammation chronique du foie. 172e *congrès de méd. interne*, Leipzig, 1892.
Liebermeister. — Ueber Leberentzündung und Leberdegeneration. *Deutsch. med. Woch*, 1892, n° 42.
Rendu. — Mécanisme de la cachexie et de la mort dans la cirrhose. *Sem. méd.*, juin 1892.
Deguéret. — *Relations path. du foie et de l'estomac*. Th. Paris, 1894.
Charrin. — Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine. *Sem. méd.*, 14 février 1894.
H. Mollière. — Les néphrites aiguës et chroniques par insuffisance hépatique. *Lyon méd.*, 25 février 1894.

XII. — Extirpation et résection du foie : ligature de ses vaisseaux; régénération du tissu hépatique.

Kunde. — *De hepatis ranarum exstirpatione*. Berlin, 1850.
Moleschott. — *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1852.
Gintrac. — *Obs. et rech. sur l'oblit. de la veine porte*. Bordeaux, 1856.
Oré. — Oblit. de la veine porte. Acad. S., 1856.
Chassagne. — *Ligature de la veine porte*. Th. Strasbourg, 1860.
Holm. — *Sitzungsberichte der Wiener Akad.*, Bd LV, Heft. 3, 1867.
Koster. — *Centralbl. f. die med. Wissenschaften*, 1868, n° 2.
Joseph. — Inaug. Dissert. Berlin, 1868.
Hüttenbrenner. — *Arch. f. mikroskop. Anat.*, Bd. XV, 1869.
Mayer. — *Cap. path. Anat.* Munich, 1872.
Frolich. — Inaug. Dissert. Halle, 1874.
Uwersky. — *Virchow's Arch.*, n° 63, 1875.

Cohnheim et **Litten**. — *Ueber Circulationsastörungen in der Leber*, 1876.
Hofmeier. — Diss. Greifswald, 1876.
Terrillon. — *Arch. de Physiol.*, 1874, t. III.
Cl. Bernard. — Ligature lente de la veine porte. In *Leçons sur le diabète*, 1877, p. 316 et suiv.
Böttcher. — *Petersb. med. Woch.*, 1877, n° 42.
Bufalini. — *Lo Sperimentale*, 1878, n° 4.
Tillmanns. — *Virchow's Arch.*, Bd. LXXVIII, 1879.
Klob. — Vienne, 1878.
Thiersch. — In *Pitha u. Billroth*, Bd. I.
Colucci. — *Arch. ital. Biol.*, t. III, 1883.
Petrone. — Rég. foie et rein. *Morgagni*, novembre et décembre 1881.
Tizzoni. — Régéneresc. part. du foie. *Arch. ital. Biol.*, 1883.
Müller. — *Handbuch der Physiol. des Menschen*. Coblentz, 1884.
Corona. — Régénération partielle du foie. *Ann. univ. de méd.*, vol. CCLXVII, 1884.
Griffini. — *Archiv. ital. de Biologie*, t. V, 1884.
Naunyn et **Minkowski**. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, XXI, 1886.
Stern. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1885, Bd. XIX.
Podwyssozki. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Regeneration der Drüsengewebe. *Ziegler's Beiträge*, 1886, Bd. I.
Marcuse. — *Arch. f. die gesamm. Physiol.*, Bd. XXXIX.
Zillessen. — *Zeitschr. f. phys. Chemie*, Bd. XV.
Lukjanow. — Influence de l'excision partielle du foie sur la sécrétion biliaire. *Arch. f. pathol. Anat.*, CXX, Heft. 3.
Slosse. — Der Harn nach Unterbindung der drei Darmaterien. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1890.
Arthaud et **Butte**. — Action de la ligature de l'artère hépatique sur la fonction glycogénique du foie. *Arch. de Physiol.*, janvier 1890.
Ponfick. — *Ueber Reereation der Leber beim Menschen*, Berlin 1891.
Ponfick. — *Virchow's Archiv*, Bd. CXIX.
Dürig. — Hypertrophie vicariante du foie dans les kystes hydatiques. *Münch. med. Abhandl.*, I Reihe., 13 Heft.
De Dominicis. — Ligature de l'artère hépatique. *Archiv. ital. Biol.*, XVI, I.
Bonome. — De quelques altérations du foie à la suite de l'extirpation du ganglion cœliaque. *Arch. ital. Biol.*, XVII, 1892.
Köhler. — *Ueber die Veränderungen der Leber in Folge des Verschlusses von Pfortaderästen*. Travail de l'Institut pathol. de Göttingue, 1893.
Von Meister. — Recréation du tissu hépatique après l'ablation de lobes entiers. *Ziegler's Beiträge*, 1894, Bd. XV, I, Heft.

XIII. — **Fistule porto-cave.**

Von Eck. — *Journal für Kriegsmedicin*, 1877, Bd. CXXXI.
Stolnikow. — *Pflüger's Archiv.*, 1882.
Hahn, Massen, Nencki, et **Pavlow**. — *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* XXXII Bd., 1893.
Pavlow. — *Associat. des médecins russes de Saint Pétersbourg*, 30 mai 1893, et *Arch. de Biol. de Saint Pétersbourg*, t. II, n° 4, 1893.

Queirolo. — 11e *congrès des sciences médicales.* Rome 1894.
Lépine. — *Lyon médical*, 1894, n° 26.

XIV. — **Principes anormaux de l'urine dans les maladies du foie. Leur toxicité.**

Meissner. — *Jahresbericht für* 1864.
Hofmann. — Ueber Kreatinin in norm. u. pathol. Harn. *Virchow's Archiv*, t. XLVIII, 1869.
Brouardel. — L'urée et le foie. *Arch. de physiol.*, 1876.
Cuffer. — *Altérations du sang dans l'urémie, et pathogénie des accidents urémiques.* Th. Paris, 1877.
Drechsel. — *Journal f. prakt. Chemie*, Bd. XV, 1877.
Robert et **Küssner.** — *Virchow's Archiv.*, t. LXXVIII, 1879.
Feltz et **Ritter.** — Urémie expérimentale. *Revue méd. Est*, 1880.
Hallervorden. — Ueber Ausscheidung von Az H^3 in Urin bei pathol. Zuständen. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1880.
Fränkel. — *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. II, 1881.
Pacanowsky. — Peptonurie. *Zeitschr. f. klin. med.* Bd. IX, Heft 5, 1885.
Rieke. — *Harnstoff, Ammoniak u. Phosphorsauregehalt des Harnes Leberkranker.* Würzburg, 1886.
Gaucher. — *Pathogénie des néphrites.* Th. agrég., 1886.
Von Jaksch. — Ueber physiol. u. pathol. Lipacidurie. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1886.
Bouchard. — Peptonurie hépatique. *Union méd.*, 7 et 9 octobre 1886.
Hayem. — Urobilinurie. *Soc. méd. hôp.*, 8 juillet 1887.
Gaucher. — Pathogénie du mal de Bright. *Soc. méd. des hôp.*, 13 janvier 1888.
Gaucher. — Pathogénie des néphrites par auto-intoxication. *Revue de méd.*, 1888, p. 885.
Brieger. — *Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn.* Diss. Breslau, 1888.
Tissier. — *Pathol. de la sécrétion biliaire.* Th. Paris, 1889.
P. Chéron. — Peptonurie. *Gaz. hôp.*, 1889.
Moscatelli. — Richesse de l'urine en acide lactique. *Arch. f. exp. Path.*, t. XXV, p. 1 et 2.
Albertoni. — 4e *congrès de la Société italienne de méd. interne.* Rome, octobre 1891.
Hoppe-Seyler. — *Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten.*
Zillessen. — *Loc. citat.*
Surmont. — Toxicité des urines dans les maladies du foie. *Arch. gén. de méd.*, 1892.
Minkowski. — Causes de l'excrétion d'acide lactique après l'extirpation du foie. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1892, Bd. XXXI, Heft 2 und 3.
Wirsing. — Acute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang. *Verh. der phys. med. Gesellsch. zu Würzburg*, XXVI Bd., 1892.
Glinsky. — Cholestérine dans les urines. *Vratch*, 2 septembre 1893.
Chabrié et **Dissard.** — Rôle probable du foie dans la genèse des chyluries et lipuries expérimentales. *Ann. malad. des organes génito-urin.*, juin 1893.
Ulrich. — Sur l'apparition de la leucine dans l'urine humaine. *Nordiskt medicins Arkiv*, t. XXVI, p. 2.

Marfori. — Des quantités d'ammoniaque que l'organisme peut transformer en urée. *Arch. f. exp. Pathol.*, 1893, Bd. XXXIII, Heft. 1.

Hopadze. — Teneur des urines en acides sulfo-conjugués dans les maladies du foie. *Vratch*, nos 48, 50, 1893.

Lieblein. — Elimination de l'azote à la suite de la destruction du foie des mammifères. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Bd. XXXIII, 1894.

Robitschek. — *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1894, Heft. 3.

Vlaïew. — Quelques modifications du sang dans les affections hépatiques. *Vratch*, 21 avril 1894.

Binet. — Recherches sur les variations de quelques pigments urinaires. *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1894.

XV. — Valeur sémiologique de l'albuminurie et des cylindres.

Jaccoud. — Art. Albuminurie. *Nouveau dict. méd. et chirurg. prat.*, 1864.

Nothnagel. — Harncylinder bei Ikterus. *Deutsch Arch. f. klin. Med.*, Bd. XII, 1874.

Huchard. — Quelques considérations sur les néphrites latentes. *Union méd.*, 1874.

Jaccoud. — *Clinique de Lariboisière*, p. 508.

Murchison. — *Loc. cit.*

Finlayson. — *British and foreign medico-chirurg. Review*, janvier 1876.

Bouchard. — *Congrès de Londres*, 1880.

Mohamed. —

Straus. — Dégénérescence amyloïde du rein sans albuminurie. *Soc. méd. Hôp.*, 1881.

Bouchard. — *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 1882.

Jaccoud. — Cirrhose biliaire hypertrophique. *Clin. Pitié*, 1883-1884.

Jaccoud. — Pluralité des albumines urinaires. *Clin. Charité*, 1885.

Lépine. — *Congrès de Grenoble*, 1885.

Manin. — *Sur l'albuminurie comme signe de la maladie de Bright.* Th. doct. Lyon, 1886.

Langhans. — Glomérulo-néphrite. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, XLIX. Heft. 2.

Legendre. — Albuminurie hépatique. *Concours médical*, 1886.

Eloy. — Brightisme et albuminurie. *Union méd.*, 16 septembre 1886.

Dieulafoy. — Mal de Bright sans albuminurie. *Soc. méd. des Hôp.*, juin et novembre 1886.

Dieulafoy. — Albuminurie sans brightisme et brightisme sans albuminurie. *Sem. méd.*, 1887, p. 101.

Brasse. — Recherche de l'albumine et des sels biliaires dans les urines. *Soc. Biolog.*, 11 juin 1887.

Snyers. — Mal de Bright sans albuminurie. *Ann. Soc. méd.-chir. de Liège*, 1er septembre 1888.

Stevens. — Réaction des sels biliaires dans les urines où l'on recherche l'albumine par l'acide nitrique. *Edinb. med. Journ.*, décembre 1888.

Klinkeert. — *Gallensteenkolik en albuminurie.* Amsterdam, 1888.

Ralfe. — On the classif of the various form of the fonctionnel albuminurie. *Lancet*, 1888.

Jeanton. — Th. doct., Paris, 1888.

Bond. — Conditions that precede serious lesions of the Kidneys. *Soc. am. med. Ass. Chicago*, 1889.

Billaux. — Plusieurs cas de néphrite sans albuminurie. *Journ. sciences méd.*, Lille, 20 septembre 1889.

Moreau. — Quelques cas de néphrite sans albuminurie. *Gaz. des Hôp.* Toulouse, 1889.

De Coquet. — *Néphrites sans albuminurie.* Th. Bordeaux, 1890.

Mesnard. — Mal de Bright sans albuminurie. *Gaz. hebd. sc. méd. Bordeaux*, 1890.

Grocco. — Di una causa di errore nella recerça dell' albumina in urine itterische. *Riforma*, juillet 1891.

Sehrwald. — Ueber zeitweises Fehlen der Cylinder im Harn bei Nephritis. *Deutsch. med. Woch.*, 1890.

Ising. — Ueber Harn cylinder u. Nephritis. *Deutsch. med. Zeit.*, 1891.

Bouchard. — *Acad. méd.*, 1892.

Obermayer. — Ueber Nucleoalbuminauscheidung in Harn. *Centralbl. f. klin. Med.*, nº 1, 1892.

Grainger-Stewart. — *Leçons cliniques sur l'albuminurie.*

Stewart. — Mal de Bright chronique (non fibroïde) sans albuminurie. *Americ. Journ. of. med. Sc.*, Décembre 1893.

Crisafulli et **Anzalone.** — Rapport de la sérine et de la globuline dans certaines albuminuries. *Riforma*, 27 juillet 1893.

Bremer. — Néphrite latente et intermittente sans albuminurie. *Med. News*, 20 octobre 1894.

Kossler. — Cylindres urinaires sans albuminurie concomitante. Vienne, 1895, Anal. in *Méd. mod.*, 1895, nº 16.

Marion. — Mal de Bright sans albuminurie. Valeur séméiologique de l'albuminurie. *Arch. gén. méd.*, mars 1895.

XVI. — État des reins dans l'ictère grave.

Frerichs. — *Loc. cit.*

Leber. — *Virchow's Archiv.*, t. VII.

Budd. — *Diseases of the liver*, 1845.

Ozanam. — Th. Paris, 1849.

Johnson. — *Maladies des reins*, 1852.

Virchow. — T. VIII, p. 363.

Hérard. — *Ann. méd.*, 1859.

Fritz. — Note sur un cas d'ictère grave. *Gaz. hôp.*, 1863.

Whithla. — *The Dublin Journ. of. med. Sc.*

Stehberger. — Deux cas d'atrophie jaune aiguë avec stéatose rénale. *Arch. f. Heilk.*, 1866.

Vallin. — Contrib. à l'anat. pathol. de l'ictère grave. *Gaz. hebd.*, 1867.

Jaccoud. — *Clin. de Lariboisière.*

Morand. — Observation d'ictère grave. *Gaz des hôp.*, 1873.

Vulpian. — *Leçons sur la bile*, 1874.

Poigné. — *Principales théories de l'ictère grave.* Th. Paris 1877.

Decaudin. — *Loc. cit.*

Mossé. — *Étude sur l'ictère grave.* Th. agrég. 1878.

D'Astros. — Ictère grave alcoolique à forme cardiaque. Insuff. rénale avec diminution de la toxicité urinaire. Guérison. *Marseille méd.* 23 février 1888.

Klebs. — Multiple Leberzellen-Thrombrose. *Ziegler's Beiträge*, 1888.
Rosenheim. — Acute gelbe Leberatrophie. *Zeitschrift. für klin. Med.*, 15, 1888.
A. Fränkel. — Fall von acuter Leberatrophie. *Soc. méd. Berlin*, 16 novembre 1892.
Hanot. — Considérations générales sur l'ictère grave. *Sem. méd.*, Août 1893.
Merkel. — Un cas d'atrophie jaune aiguë du foie dans l'enfance. *Münch. medicin. Woch.*, 1894, n° 5.

XVII. — Érysipèle et maladies du foie.

Targett. — Calcification diffuse du foie, mort par érysipèle. *Sem. méd.*, 24 avril 1889.
Talma. — Die gutartige parench. Hepatitis. *Berliner klin. Woch.*, n° 46, 1891.
Hanot. — Considérations générales sur la cirrhose alcoolique. *Sem. méd.*, 29 avril 1893.
Hanot. — *Bull. méd.*, 11 juillet 1894.
Bridiers de Villemor. — *De l'érysipèle dans les maladies du foie.* Th. Paris, 1894 (Y voir la bibliogr. complète).

XVIII. — État du foie et du rein dans le diabète et la goutte.

Sydenham. — *De podagra et hydrope.* Londres, 1683.
Todd. — *Clinical lecture on certain diseases of the urinary organs.* Londres, 1857.
Camplin. — Cases of diabetes. *Med. Times and Gaz.*, 1859.
Garrod. — *Nature et traitement de la goutte.* Londres, 1863.
Charcot et Cornil. — État du rein chez les goutteux. *Soc. Biol.*, 1863, et *Gaz. des hôp.*, 1864.
Murchison. — *Loc. cit.*
Clark. — *Schmidt's Jahrb.*, 1866.
Dickinson. — *Pathol. et trait. de l'albuminurie.* Londres, 1868.
Colin. — Diabète sucré. Dégénérescence graisseuse des reins. Mort par urinémie à forme dyspnéique. *Gaz. hebd.*, 1868.
Jaccoud. — Art. Diabète. *Nouv. dict. de méd. et chir. prat.*, 1869.
Lancereaux. — *Atlas d'anat. path.*, 1870.
Jaccoud et Labadie-Lagrave. — Art. Goutte. *Nouv. dict. de méd. et chir. prat.*, 1872.
Perl. — Anat. Stud. über compens. Nierenhypertrophie. *Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, Bd. XVI, 1873.
Armanni. — 1873. (V. Cantani : *Diabète*, Paris, 1876.)
Colrat. — De la glycosurie dans le cas d'obstruction partielle de la veine porte. *Lyon méd.*, 1875.
Couturier. — Th. Paris, 1875.
Lépine — Glycosurie alim. chez les cirrhotiques. *Gaz. méd.*, Paris, 1876.
Klein. — Du diabète sucré. *Rev. sc. méd.*, t. VII, 1876.
Lécorché. — *Traité du diabète*, 1877.
Hilger. — Ac. éthyldiacétique dans l'urine. *Annalen der Chemie*, t. CLXXXXV. 1879.
Hanot et Chauffard. — *Rev. méd.*, 1881.
Bouchard. — *Loc. cit.*

Ebstein. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1883.
Ehrlich. — *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1883.
Stadelmann. — Ueber die Ursachen der pathol. Ammoniakauscheidung beim Diabetes u. des Coma diabeticum. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, XVII, 1883.
Frerichs. — *Ueber den Diabetes.* Berlin, 1884.
Lécorché. — *Traité théorique et pratique de la goutte.* Paris, 1884.
Rendu. — Art. Goutte. *Dict. encycl. des sc. méd.*, 1884.
Demange. — Art. Diabète. *Ibid.*
Minkowski. — Ueber das Vorkomnen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes. *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, VXII, 1884.
Cornil et **Brault.** — *Loc. cit.*
De Gennes. — Th. doct., 1884.
Straus. — Rein diabétique. *Arch. de Physiol.*, sept. 1885.
Albertoni. — Acétone et acétonémie. *Medicina contemporanea*, avril 1884.
Von Jaksch. — *Acétonurie et diacéturie*, 1885.
Mortimer-Granville. — *Goutte.* Londres, 1885.
Letulle. — *Soc. méd Hôp.*, 1885.
Inglessis. — *Le rein dans ses rapports avec le diabète.* Th. Paris, 1885.
Mya. — État du rein et réaction de Gerhardt. *Giorn. della R. Acad. di méd. di Torino*, 1885.
Von Jaksch. — Acétonémie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. X, Heft 4.
Roger. — Des glycosurics d'origine hépatique. *Rev. méd.*, 1886.
R. Maguire. — Albuminurie dans le diabète. *The British med journ.*, 1885.
Cornil. — Rein diabétique. *Journ. des conn. méd.*, 1886.
Huchard. — L'urémie dans la goutte. *Sem. méd.*, 1886.
Mabboux. — Coma diabétique. *Rev. de méd.*, 1886.
Huchard. — Traitement de la goutte rénale. *Sem. méd.*, 1886, p. 506.
Von Jaksch. — Ueber diabet. Lipacidurie. *Zeitschr. f. klinisch. Med.*, 1886.
Hanot et **Schachmann.** — *Arch. de Physiol.*, janvier 1886.
Straus. — Rein diabétique. *Archiv. de Physiol.*, 1er juillet 1887.
Albertoni et **Pisenti.** Action de l'acétone et de l'acide diacétique sur les reins. *Arch. per le Scienz. med.*, XI, 2 et 3, 1887.
Fichtner. — Bericht ueber drei Fälle von Diabetes. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. XLV.
Baumel. — Duodénite, ictère, diabéte. *Montpellier méd.*, 1er novembre 1887.
Brault et **Galliard.** — *Arch. gén. Méd.*, 1888.
Fichtner. — *Virchow's Archiv*, 1888 et 1889.
Ebstein. — 8e *Congrès de méd. interne.* Wiesbaden 1889.
Sweet. — Diabetes mellitus following obstructive jaundice. *N. York. med. Journ.*, 19 janvier 1894.
Alivra. — 2e *congrès soc. ital. med.* Rome 1889.
Saundley. — The Bradsham lecturen on the marlind anatomy of diabetes mellitus. *British med. journ.*, août 1890.
Pisenti et **Acri.** — Rene Diabetico. *Accad. med. chirurg. di Perugia*, 1890.
Glénard. — Exploration du foie dans le diabète. *Lyon méd.* et *Acad. med.*, 1890.
Legendre. — *Traité de Médecine*, t. I.
Pfeiffer. — *Die Gicht.* Wiesbaden, 1891.
Hache. — Vacuolisation du foie dans le diabète sucré vrai. *Union méd. du Nord-Est*, 11, 1891.

Schmitz. — Ueber pronostische Bedeutung und Ætiologie der Albuminuric in Diabetes. *Berlin. klin. Woch.*, 12 avril 1891.
Cartier. — *Glycosuries toxiques.* Th. Paris, 1891.
Senator. — Lésions de Fichtner dans un cas de coma diabétiquc. *Berlin. klin. Woch.*, 1892.
Lustig et **Oddi.** — Acétonurie et glycosurie expérimentales. *Arch. ital. Biol.*, vol. XVII, fasc. I, 1892.
André. — Un cas de diabète vrai produit par une affection du foie, d'origine alcoolique. *Midi méd.*, 18 juin 1892.
Contejean. — Acétonurie expérimentale. *Archives de Physiol.*, octobre 1892.
Münzer et **Strasser.** — Untersuchungen über die Bedentung der Acetessigsäure für den Diabetes mellitus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. XXXII, 1893.
Harley. — Diabète et goutte dans leurs rapports avec les affections du foie. *British med. Journ.*, 27 mai 1893.
Palma. – Diabète et cirrhose. *Berlin. klin. Woch.*, 1893.
Bussière. — *État du rein dans le diabète sucré*, Th. Paris, 1893.
Conti. — Sull'acetonuria. *Riforma medica*, septembre 1893.
Marcuse. — Le foie dans le diabète pancréatique. *Zeitschr. f. klin. Med.*, XXVI, 3 et 4.
Jacobson. — Albuminurie dans le diabète. *Gaz. Hôp.*, 1894.
De Grandmaison. — Albuminurie et lésions du rein dans la goutte. *Gaz. Hôp.*, 24 novembre 1894.

XIX. — **Albuminurie physiologique. Néphrites par auto-intoxication.**

Fourcault. — Recherches sur l'albuminurie consécutive à la suppression des fonctions de la peau. *Acad. Sc.*, 1844.
Semmola. — *Compte rendu Acad. med. chirurg.*, Naples 1850.
Jaccoud. — Art. Albuminurie. *Dict. méd. et chir. prat.*, 1864.
Semmola. — *Acad. Méd.*, 1861, 1867, 1883 et 1892.
Vulpian. — *Leçons sur la bile.* Paris, 1874.
Spiro. — *Zeitschr. f. phys. Chemie*, nº I, 1877.
Johnson. — Étiologie et pathol. de l'alb. latente. *Brit. méd. Journ.*, décembre 1879.
Capitan. — Th. Paris, 1883.
De la Celle de Châteaubourg. — *Alb. physiolog.*, Th. doct., 1883.
Boyer. — *Albuminurie liée aux irritations cutanées.* Th. Lyon, 1883.
Thibierge. — Relations des dermatoses avec les affections des reins et l'albuminurie. *Ann. dermat. et syph.*, 1885.
Augagneur. — Albuminurie dans les lésions de la peau. *Lyon méd.*, 1885.
Salvioli. — *Psoriasis inveterata generale ; glomerulo-nefrite. Salute.* Gênes, septembre 1885.
Bouchard. — Toxicité urinaire. *Acad. sciences*, 1886.
Marcuse. — Formation d'acide lactique par l'activité musculaire. *Archiv. f. die gesamm. Physiol.*, XXXIX.
Von Noorden. — Album. physiologique. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1886, XXXVIII, 3.
Colasanti et **Moscatelli.** — *Accademia medica di Roma*, 1887.
J. Teissier. — Albuminurie intermittente cyclique. *Bull. méd.*, 1887.

Merley. — *Albuminurie intermittente cyclique*, Th. Lyon, 1887.
Collins. — Albuminurie intermittente. *The Lancet*, 20 février 1887.
Thomas. — Pathologie du mal de Bright. *Brit. med. Jour.*, janvier 1887.
Leube. — Album. physiolog. *Zeitschr. f. klin. Med.*, XIII, p. 1.
Pavy. — On cyclic album. *Lancet*, 1888.
Merklen. — Albuminuric intermittentc périodique. *Arch. gén. de Méd.*, août 1888.
E. Frœnkel. — Lésions des reins dans les cas de brûlures étendues, rapidement mortelles. *Soc. méd. Hambourg.*, 1888.
Gaucher. — Pathogénie des néphrites par auto-intoxication. *Rev. méd.*, 1888.
Heuss. — Présence d'acide lactique dans l'urine humaine. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, Bd XXVI, 1889.
Bertrand. — *Albuminuric non cyclique intermittente chez des gens bien portants.* Th. Paris, 1890.
Jumon. — Album. interm. *France méd.*, 26 février 1890.
Lécorché et **Talamon**. — Album. physiol. *Méd. mod.*, 1891.
Senator. — Album. physiol. *Ibid.*
Hersingham. — On cyclical or intermitt. alb. *Brit. med. Journ.*, 1891.
Rogeansky. — Particularités de la diurèse dans l'album. physiol. *Med. obozr.*, t. XXXVII.
Brannan. — The varying significance of intermitt. albuminurie. *New-York med. Journ.*, 1891.
Marfan. — Du surmenage. *Gaz. hop.*, 17 janvier 1891.
Moitessier. — Influence du travail musculaire sur l'élimin. de la créatinine. *Soc. de Biol.* 1891.
Finot, Capitan. — Album. transitoire de l'homme sain. *Soc. biol.*, 1892.
G. Sée. — *Acad. Méd.*, 1892.
Krauss. — Album. interm. cycl. *Wiener med. Presse*, 26 novembre 1892.
Da Costa. — Albuminurie par excès d'ac. urique ou par oxalurie. *Sem. méd.*, 11 janvier 1893.
Washburn. — De l'albuminurie chez les personnes saines en apparence. *Medic. News*, 1er avril 1893.
Penzoldt. — Étiologie et diagnostic rapide des néphrites chroniques. 65e *assemblée des natur. et méd. all.*, Nuremberg, 1893.
Aufrecht. — Albuminurie par efforts musculaires. 65e *assemblée des natural. et méd. all.*, Nuremberg, 1893.
Dieulafoy. — Chloro-brightisme. *Acad. méd.*, 20 juin 1893.
Hwass. — *Albuminuric passagère chez des sujets sains en apparence.* Stockholm, 1893.
A. Robin. — Albuminuric phosphaturique. *Acad. méd.*, 5 décembre 1893.
Charrin. — Etiologie gén. des néphrites. *Ann. de méd.*, 1894.
Zilgien. — Du froid dans l'étiologie de la néphrite subaigüe. *Rev. méd. de l'Est*, 1er avril 1894.
Osswald.— Ueber cyclische albuminurie u. nephritis. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1894.
Kianicine. — Cause de la mort à la suite des brûlures étendues de la peau. *Arch. méd. exp.*, septembre 1894.

TABLE DES MATIÈRES

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE